

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica I**



**HIDROXIAMIDAS VS. AMINO ALCOHOLES  
COMO LIGANDOS PARA LA ADICIÓN  
ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS  
ORGANOZÍNCICOS A ALDEHÍDOS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Tomás de las Casas Engel**

Bajo la dirección de los doctores

Santiago de la Moya Cerero  
Beatriz Lora Maroto

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-1422-4**

© Tomás de las Casas Engel, 2010

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica I**

**Grupo de Química Orgánica Supramolecular y**

**Estereoselectiva**



**HIDROXIAMIDAS VS. AMINO ALCOHOLES COMO  
LIGANDOS QUIRALES PARA LA ADICIÓN  
ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS  
ORGANOZÍNCICOS A ALDEHÍDOS**

**TESIS DOCTORAL**

**TOMÁS DE LAS CASAS ENGEL**

Madrid, 2010





**Hidroxiamidas vs. amino alcoholes como ligandos  
quirales para la adición enantioselectiva de reactivos  
organozíncicos a aldehídos**

Directores:

Dr. Santiago de la Moya Cerero

Dra. Beatriz Lora Maroto

MEMORIA que, para optar al grado de  
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS,

presenta:

TOMÁS DE LAS CASAS ENGEL

Madrid, 2010



*A mi familia, en especial a mis padres*

*A Vito*



En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento al Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, y en especial a los responsables del Programa de Doctorado de Química Orgánica, por las facilidades prestadas para la consecución de esta Tesis.

Asimismo, quiero dar las gracias a todas las personas que me han acompañado a lo largo de estos años y que me han ayudado a llevar adelante este trabajo:

Así, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. Antonio García Martínez por aceptarme inicialmente en su grupo de investigación.

A mis directores de Tesis los Drs. D. Santiago de la Moya Cerero y Dña. Beatriz Lora Maroto, por la formación y los conocimientos que me han transmitido desde que empecé a trabajar en el Grupo y por la confianza que han depositado en mí, así como por la amistad que me han brindado. A Santi, por hacerme entender la Química, explicándome, una y otra vez, con infinita paciencia, los estados de transición de Noyori. A Bea, por enseñarme todo lo que sé del trabajo de laboratorio.

A los Drs. D. Enrique Teso Vilar y Dña. Amelia García Fraile, de la UNED, por su inestimable y desinteresada ayuda, especialmente en lo referente al manejo de cromatógrafos.

A los Drs. D. Carlos Álvarez Ibarra y Dña. M<sup>a</sup> Luz Quiroga Feijóo por su inestimable ayuda y buenos consejos.

A los Drs. Dña. Paloma Martínez Ruiz y D. Florencio Moreno Jiménez. A Esther y Juanfer con los que he disfrutado de interminables y divertidas discusiones deportivas y, en ocasiones, químicas. A Katya por su gran ayuda en los pocos meses que estuvo aquí. A Arturo, Silvia, María y al resto de miembros del Grupo.

También quisiera dar las gracias a los demás compañeros del Departamento, en especial a *los gallegos* por los buenos y malos momentos compartidos desde que empezamos juntos esta aventura doctoral, a Martiña, por ser siempre un ejemplo a seguir, y a Jose. Y al resto de compañeros y amigos: Mamen, Santi Romano, Alex, Bea, Mamen, Salvatore...



Quiero también nombrar en este apartado a los miembros del CAI de RMN de la Universidad Complutense de Madrid, y en particular a los Drs. Dña. Dolores Molero, D. Ángel Sánchez y Dña. Elena Sáez, por la ayuda y las facilidades prestadas para la realización del gran número de experimentos de RMN recogidos en este trabajo.

A los Servicios de Masas de las Universidades Complutense y Autónoma de Madrid, por la amabilidad y dedicación con que han realizado los análisis planteados.

A mis compañeros de estudios, en especial a Juaniyo, el más antiguo, y a todos los *crisoleros* con los que he pasado y pasaré tan buenos momentos.

Con mucho cariño a toda mi familia, especialmente a mis padres que, en cada momento de tensión, me han servido de apoyo y ayuda. Espero recompensarles de alguna manera el apoyo y comprensión ofrecidos en todos los aspectos de mi vida. A Mateo y Nacho, por ser mis mejores amigos. A Rosa y a mis hermanas *las Suárez*, Lucy, Laura y Leonor, y a sus chicos Hernán, Jaume, Niko, Lucas y Pablete. A mi abuela y a todos los Casas, que son demasiados para enumerarlos aquí.

Por último, no por ser menos importante y con especial cariño, a Vito, que ha vivido junto a mí cada minuto de esta carrera de fondo, desde el principio al fin, aportando lo mejor cada día sin esperar nada a cambio. Mil gracias por todo, por aguantarme a distancia y por no soportarme cuando nos vemos. También me gustaría expresar mi agradecimiento a su familia, por su cariño y por el interés que han mostrado en todo momento.

Y a aquellos de los que no me olvido, pero que no he nombrado porque esta lista se haría interminable, ¡gracias!

**D. Santiago de la Moya Cerero**, Profesor Titular de Universidad, y **Dña. Beatriz Lora Maroto**, Profesora Ayudante Doctora, del Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

**CERTIFICAN:**

Que la presente memoria, titulada: **HIDROXIAMIDAS VS. AMINO ALCOHOLES COMO LIGANDOS QUIRALES PARA LA ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS ORGANOZÍNCICOS A ALDEHÍDOS**, ha sido realizada por el Licenciado en Química **D. Tomás de las Casas Engel**, bajo su dirección en el mencionado Departamento de Química Orgánica I, autorizando su presentación como Memoria de Tesis Doctoral.

Madrid, 13 de Septiembre de 2010.

Fdo. D. Santiago de la Moya Cerero

Fdo. Dña. Beatriz Lora Maroto



El trabajo recogido en esta Memoria de Tesis Doctoral ha podido llevarse a cabo gracias a un Contrato de Personal Investigador de Apoyo en Formación establecido con el Gobierno de la Comunidad de Madrid, y a la financiación de varios Proyectos de Investigación por parte del Gobierno de España, Subdirección General de Proyectos de Investigación (CTQ2004-07244-C02-01/BQU y CTQ2007-67103-C02-01/BQU), y de la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con el Gobierno de la Comunidad de Madrid (GR60/06-910107) y con el Banco Santander Central Hispano (PR34/07-15782 y GR58/08-910107).





Parte de los resultados aquí presentados se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

**“N/N/O versus N/O/O and N/O amino isoborneols in the enantioselective ethylation of benzaldehyde”.**

Tomás de las Casas Engel, Beatriz Lora Maroto, Antonio García Martínez, Santiago de la Moya Cerero *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 269. [doi:10.1016/j.tetasy.2008.01.012](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.01.012)

**“Hydroxyamide-catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde in absence of titanium”.**

Tomás de las Casas Engel, Beatriz Lora Maroto, Antonio García Martínez, Santiago de la Moya Cerero *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 646. [doi:10.1016/j.tetasy.2009.11.010](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.11.010)

**“Hydroxyamides versus amino alcohols in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde”.**

Tomás de las Casas Engel, Beatriz Lora Maroto, Antonio García Martínez, Santiago de la Moya Cerero *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2003. [doi:10.1016/j.tetasy.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.025)

**“Polyoxygenated ketopinic acid-derived  $\gamma$ -amino alcohols in the enantioselective diethylzinc addition to benzaldehyde”.**

Esther Márquez Sánchez-Carnerero, Tomás de las Casas Engel, Beatriz Lora Maroto, Santiago de la Moya Cerero *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2655. [doi:10.1016/j.tetasy.2008.08.008](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.08.008)

**“Ketopinic acid derived bis(hydroxyamides) as cheap chiral ligands for the enantioselective ethylation of aromatic aldehydes”.**

Tomás de las Casas Engel, Beatriz Lora Maroto, Santiago de la Moya Cerero *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *9*, 1717. [doi:10.1002/ejoc.200901391](https://doi.org/10.1002/ejoc.200901391)







Esta Memoria se ha editado siguiendo el formato de compilación de artículos científicos ya publicados, aceptado por la Universidad Complutense de Madrid ([www.ucm.es](http://www.ucm.es)). Este formato incluye, además de la mencionada compilación, un apartado dedicado a aquellos resultados aún no publicados, una introducción previa sobre el estado actual del tema de investigación en el que se enmarca el trabajo realizado y los objetivos que se pretenden, y una discusión general integradora de todos los resultados presentados.

Los artículos científicos se han insertado en la memoria adaptando el formato de las publicaciones originales al de ésta, pero manteniendo el texto, organización, numeraciones e idioma originales. El resto de la memoria se ha redactado en castellano, de acuerdo a la normativa oficial.

Para evitar los problemas derivados de la multiplicación de la numeración de productos y citas bibliográficas, comunes en las memorias de Tesis basadas en compilación de artículos, se ha optado por reiniciar estas numeraciones en cada capítulo.



Abreviaturas y acrónimos empleados en esta memoria. Se incluyen abreviaturas en inglés o latín, en su caso:

<b>ac.</b>	Acuoso	<b>FID</b>	<i>Flame Ionization Detector</i> (CG)
<b>Ar</b>	Arilo	<b>Fig.</b>	Figura
<b>ASTM</b>	<i>American Society for Testing Materials</i>	<b>FTIR</b>	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier)
<b>BINOL</b>	2,2'-Binaftol	<b>FTMS</b>	<i>Fourier Transform Mass Spectrometry</i> (espectrometría de masas de transformada de Fourier)
<b>Bn</b>	Bencilo	<b>gem</b>	Geminal
<b>C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub></b>	Tipos de grupos de simetría	<b>Hex</b>	Hexano / Hexilo
<b>ca.</b>	<i>Circa</i> (cerca)	<b>HOBt</b>	1-Hidroxibenzotriazol
<b>calcd.</b>	Calculado	<b>HPLC</b>	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (cromatografía líquida de alta resolución)
<b>CG / GC</b>	Cromatografía de gases / <i>gas chromatography</i>	<b>HRMS</b>	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i> (espectrometría de masas de alta resolución)
<b>CG quiral</b>	Cromatografía de gases de fase estacionaria quiral	<b>IE / EI</b>	Impacto Electrónico / <i>Electronic Impact</i>
<b>c-Hex</b>	Ciclohexilo	<b>i.e.</b>	<i>Id est</i> (esto es)
<b>col.</b>	Colaboradores	<b>i-Bu</b>	Isobutilo
<b>Config.</b>	Configuración	<b>i-Pr</b>	Isopropilo
<b>D</b>	Línea "D" de emisión del Na (589 nm)	<b>J</b>	Constante de acoplamiento (RMN)
<b>d</b>	Débil (intensidad de una banda de IR) o doblete (desdoblamiento de una señal de RMN)	<b>L</b>	Ligando
<b>DAD</b>	<i>Diode Array Detector</i>	<b>L*</b>	Ligando quiral
<b>DAIB</b>	3- <i>exo</i> -(Dimetilamino)-isoborneol	<b>LAH</b>	<i>Lithium and aluminium hydride</i> (hidruro de litio y aluminio)
<b>de</b>	<i>Diastereomeric excess</i>	<b>m</b>	Media (intensidad de una banda de IR) o multiplete (desdoblamiento de una señal de RMN)
<b>DEPT</b>	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (técnica de RMN)	<b>mf</b>	Muy fuerte (intensidad de una banda de IR)
<b>DiMPEG</b>	Dimetil éter del polietilenglicol	<b>MIB</b>	3- <i>exo</i> -(Morfolin-4-il)-isoborneol
<b>DIOP</b>	[2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diil]bis(metilen)]bis(difenilfosfina) (i.e. dioxolanofosfina)	<b>m/z</b>	Relación masa / carga (EM)
<b>Disolv.</b>	Disolvente	<b>N/O</b>	Tipo de ligando en el que la coordinación al metal se establece a través de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno
<b>DMAP</b>	4-(Dimetilamino)piridina	<b>N/N/O</b>	<i>Idem</i> , a través de dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico		
<b>EDC</b>	<i>N</i> -[3-(Dimetilamino)propil]- <i>N'</i> -etilcarbodiimida		
<b>EM / MS</b>	Espectrometría de Masas / <i>Mass Spectrometry</i>		
<b>eq.</b>	Equivalente/s		
<b>ESI</b>	<i>Electrospray Ionization</i>		
<b>ET / TS</b>	Estado de Transición / <i>Transition State</i>		
<b>f / str</b>	Fuerte / <i>Strong</i> (intensidad de una banda de IR)		
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>		

<b>N/O/O</b>	<i>Idem</i> , a través de un átomo de nitrógeno y dos de oxígeno	<b>Tol</b>	Tolueno
<b>O/O</b>	<i>Idem</i> , a través de dos átomos de oxígeno	<b>TON</b>	<i>Turnover Number</i> (número de conversiones)
<b>p.e. / e.g.</b>	Por ejemplo / <i>exempli gratia</i>	<b>Ts</b>	Tosilo
<b>P.f. / M.p.</b>	Punto de fusión / <i>melting point</i>	<b>vs.</b>	<i>Versus</i> (frente a)
<b>TsOH</b>	Ácido toluenosulfónico	<b>[α]<sub>D</sub><sup>t</sup></b>	Rotación óptica específica medida a la temperatura t para la línea espectral D de emisión del sodio (589 nm)
<b>Ref.</b>	Referencia		
<b>RMN / NMR</b>	Resonancia Magnética Nuclear / <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	<b>δ</b>	Desplazamiento químico (RMN)
<b>rot</b>	Rotámetro	<b>Δ</b>	Calefacción a reflujo del disolvente
<b>Rto.</b>	Rendimiento	<b>ν</b>	n° de ondas (IR)
<b>s</b>	Singlete (RMN)	<b>σ</b>	Desviación estándar de la media
<b>sa / br s</b>	Singlete ancho / <i>broad singlet</i> (RMN)	<b>5/4/4</b>	Notación empleada para una estructura tricíclica formada por anillos fusionados de 5, 4 y 4 eslabones
<b>t.a. / r.t.</b>	Temperatura ambiente / <i>room temperature</i>	<b>5/4/5</b>	<i>Idem</i> , por anillos de 5, 4 y 5 eslabones
<b>TADDOL</b>	(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diil)bis(difenilmetanol) (i.e. tetraarildioxolanodiol)	<b>6/4/4</b>	<i>Idem</i> , por anillos de 6, 4 y 4 eslabones
<b>t-Bu</b>	<i>terc</i> -Butilo		
<b>Tf</b>	Triflato (trifluormetanosulfonato)		
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano		
<b>TOF</b>	<i>Turnover Frequency</i> (frecuencia de conversiones)		



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b>	1
<b>I.1. Reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos</b>	5
<b>I.2. Aspectos mecanísticos de la reacción</b>	8
<b>I.3. Desarrollo de ligandos para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos</b>	15
I.3.1. Hidroxiamidas como ligandos quirales	23
I.3.2. Derivados de alcanfor como ligandos quirales	26
<b>I.4. Estudios de correlación estructura-actividad catalítica</b>	28
I.4.1. Efectos estéricos	29
I.4.1.1. Influencia de la estructura del esqueleto carbonado	29
I.4.1.2. Influencia de la tipología estructural de la agrupación funcional	31
I.4.2. Efectos electrónicos	34
I.4.2.1. Influencia de la simetría	34
I.4.2.2. Influencia de la polifuncionalización	36
<b>II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO</b>	41
<b>II.1 Síntesis de ligandos derivados de ácido (1S)-cetopínico objeto de estudio: 10-aminoisoborneoles y 10-amino-10-oxoisoborneoles de simetría <math>C_1</math>, <math>C_2</math> y <math>C_3</math></b>	44
<b>II.2. Evaluación de la actividad catalítica</b>	45
<b>II.3. Establecimiento de correlaciones estructura-actividad catalítica</b>	46
<b>II.4. Diseño optimizado de ligandos</b>	47
<b>III. RESULTADOS</b>	49
<b>III.1. N/N/O versus N/O/O and N/O amino isoborneols in the enantioselective ethylation of benzaldehyde</b>	50
<b>III.2. Polyoxygenated ketopinic acid-derived <math>\gamma</math>-amino alcohols in the enantioselective diethylzinc addition to benzaldehyde</b>	51
<b>III.3. Hydroxyamide-catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde in absence of titanium</b>	52
<b>III.4. Hydroxyamides versus amino alcohols in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde</b>	53
<b>III.5. Ketopinic acid derived bis(hydroxyamides) as cheap chiral ligands for the enantioselective ethylation of aromatic aldehydes</b>	54
<b>III.6 Resultados adicionales</b>	55
III.6.1. Extensión del estudio de los efectos electrónicos en ligandos polifuncionales	57
III.6.2. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) de simetría pseudo- $C_2$	59
III.6.3. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) quirales basadas en ácidos distintos del cetopínico	66
III.6.4. Parte experimental	69

III.6.4.1. Consideraciones generales	69
III.6.4.2. Síntesis de amidas	70
III.6.4.2.1. (1 <i>S</i> )-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ona	70
III.6.4.2.2. (1 <i>S</i> )-1-{[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil}-7,7-dimetilnorbornan-2-ona	70
III.6.4.2.3. (1 <i>S</i> )-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]norbornan-2-ona	70
III.6.4.2.4. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> )-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol	71
III.6.4.2.5. 1,4-Bis{[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2-hidroxi-1,7,7-trimetilnorborn-3-il]acetil}piperazina	71
III.6.4.2.6. 1,4-Bis[( <i>R</i> )-2-hidroxibutanoil]piperazina	72
III.6.4.2.7. 1,4-Bis[( <i>R</i> )-3-fenil-2-hidroxipropanoil]piperazina	72
III.6.4.2.8. 1,4-Bis[( <i>S</i> )-3-fenil-3-hidroxipropanoil]piperazina	73
III.6.4.2.9 <i>N,N'</i> -Bis{[(1 <i>S</i> )-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}diazepano	73
III.6.4.3. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1 <i>S</i> )-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano	74
III.6.4.4. Reducción de cetoamidas con NaBH <sub>4</sub>	74
III.6.4.4.1. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ol	75
III.6.4.4.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-1-{[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil}-7,7-dimetilnorbornan-2-ol	75
III.6.4.4.3. (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]norbornan-2-ol	76
III.6.4.4.4. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}diazepano	76
III.6.4.4.5. 1,4-Bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol	77
III.6.4.4.6. 6-Benciloxi-1,4-bis{[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano	77
III.6.4.5. Reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído	78
<b>IV. DISCUSIÓN GENERAL</b>	79
IV.1. Síntesis de series de ligandos relacionados estructuralmente	81
IV.2. Resultado de los estudios de correlación estructura-actividad catalítica. Diseño de ligandos	85
IV.2.1. Hidroxiamidas como ligandos quirales efectivos	85
IV.2.2. Hidroxiamidas vs. amino alcoholes	88
IV.2.3. Modulación de la actividad catalítica en bis(hidroxiamidas)	93
<b>V. CONCLUSIONES</b>	101

## **I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**





En las últimas décadas, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis asimétrica se ha establecido como uno de los campos de investigación de mayor interés en Química Orgánica.<sup>1</sup> Esto es debido a la creciente demanda social de compuestos enantiopuros en áreas tan importantes como la industria farmacéutica, cosmética y agroalimentaria, y a las normativas que establecen la necesidad de comercializar los productos quirales en forma enantiopura, determinando, a su vez, las propiedades de ambos enantiómeros.<sup>2</sup> Por otro lado, la obtención de compuestos enantiopuros tiene también interés en el desarrollo de nuevos materiales con propiedades relacionadas con la quiralidad, por ejemplo propiedades quiroópticas.<sup>3</sup>

Existen dos metodologías para la obtención de compuestos enantiopuros: la resolución de mezclas racémicas<sup>4</sup> y la síntesis estereoselectiva,<sup>5</sup> bien a partir de

- 
- 1 Por ejemplo, ver: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*. Wiley: New York, 1994. (b) Atkinson, R. S. *Stereoselective Synthesis*. John Wiley&Sons: New York, 1995. (c) Ager, D. J.; East, M. B. *Asymmetric Synthetic Methodology*. CRC: New York, 1996. (d) Hassner, A. *Advances in Asymmetric Synthesis, Volume 3*. JAI Press: Stanford, 1998. (e) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A. Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III, Volume 1-3*. Springer: Berlin, 1999. (f) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis, Second Edition*. Wiley: New York, 2000. (g) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. John Wiley&Sons: New York, 2001. (h) Berkessel, A.; Groeger, H. *Organo-Catalysis in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (i) Blaser, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2004. (j) Enders, D.; Jaeger, K.-E. *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2007. (k) Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E.; *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2008. (l) Christmann, M.; Braese, S. *Asymmetric Synthesis - The Essentials*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2008.
  - 2 Esto es debido a la distinta actividad biológica que pueden presentar los dos enantiómeros de una sustancia quiral. En 1992 la agencia norteamericana FDA (*Food and Drug Administration*) introdujo una normativa específica dirigida a reemplazar los fármacos racémicos existentes en el mercado por agentes terapéuticos enantioméricamente puros. Para una discusión, véase: Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **1992**, 70, 46.
  - 3 Por ejemplo ver: (a) Muller, G. *Dalton Trans.* **2009**, 44, 9692. (b) Avarvari, N. *Actualite Chimique* **2009**, 333, 18. (c) Wang, C.-F.; Li, D.-P.; Chen, X.; Li, X.-M.; Li, Y.-Z.; Zuo, J.-L.; You, X.-Z. *Chem. Commun.* **2009**, 45, 6940. (d) Tanaka, K.; Shimoura, R.; Caira, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 449. (e) Schlaad, H.; Diehl, C.; Gress, A.; Meyer, M.; Demirel, A. L.; Nur, Y.; Bertin, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31, 511. (f) Sobre la importancia de la quiralidad en materiales nanoestructurados ver: *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (3) número completo.
  - 4 Algunos ejemplos recientes del empleo de esta metodología son: (a) Figueiredo, R. M.; Froehlich, R.; Christmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2883. (b) West, C.; Bouet, A.; Gillaizeau, I.; Coudert, G.; Lafosse, M.; Lesellier, E. *Chirality* **2010**, 22, 242. (c) Viera, I.; Manta, E.; Gonzalez, L.; Mahler, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 631.
  - 5 Por ejemplo ver: Carreira, E. M.; Kuaerno, M. *Classics in Stereoselective Synthesis*. Wiley-VCH

sustratos quirales enantiopuros provenientes de la *Chiral Pool*,<sup>6</sup> bien mediante el empleo de auxiliares, reactivos o catalizadores quirales (síntesis asimétrica).

La síntesis asimétrica tiene la ventaja de poder crear centros estereogénicos de forma estereocontrolada en moléculas inicialmente aquirales, por lo que ha experimentado un creciente desarrollo en los últimos años.<sup>7</sup> No obstante, la síntesis asimétrica sigue requiriendo de la mejora de factores importantes para muchas de sus reacciones, como son la eficiencia de los procesos (grado de estereodiferenciación, rendimiento, velocidad, etc.), su seguridad medioambiental o su desarrollo sostenible. En este contexto, la catálisis asimétrica destaca entre las distintas metodologías de la síntesis asimétrica,<sup>8</sup> ya que con su empleo se reduce el consumo del agente quiral, lo que se traduce en una mejora en la sostenibilidad económica y medioambiental del proceso asimétrico. Esta importancia quedó patente en 2001, al recibir, Sharpless, Knowles y Noyori el premio Nobel de Química por sus investigaciones en el desarrollo de la catálisis asimétrica.<sup>9</sup>

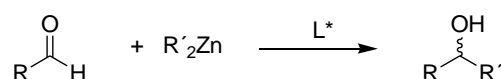
---

Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2009. Ver también referencia 1.

- 6 Por ejemplo ver: Morrison, J. D.; Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis, Vol. 4: The Chiral Carbon Pool and Chiral Sulfur, Nitrogen, Phosphorus, and Silicon Centers*. Academic Press, Inc.: Orlando, 1984.
- 7 Por ejemplo ver: (a) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734. (b) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. (c) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853. (d) Curtis-Long, M.; Aye, Y. *Chem.Eur. J.* **2009**, *15*, 5402. (e) Rajca, A., Rajca, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 672.
- 8 Por ejemplo ver: (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. (c) Seyden-Penne J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. John Wiley and Sons: New York, 1995. (d) Soai, K.; Shibata, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 994. (e) Soai, K.; Shibata, T. *Organozinc Reagents*. Cap. 12. Eds.: Knochel, P. and Jones, P. Oxford University Press: New York, 1999. (f) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. (g) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873. (h) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Cur. Org Chem.* **2007**, *11*, 127. (i) Dimitrov, V.; Kamenova-Nacheva, M. *J. Univ. Chem. Tech. and Met.* **2009**, *44*, 317.
- 9 (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024. Ver también [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org).

## I.1. Reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos

La reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, promovida por cantidades subestequiométricas de un ligando quiral,<sup>10</sup> es una de las reacciones más relevantes de la catálisis asimétrica. Esta importancia es debida a su especial repercusión en síntesis orgánica, y a la utilidad sintética de los alcoholes secundarios quirales que produce. Estos alcoholes pueden ser empleados como intermedios sintéticos en la preparación de una gran variedad de moléculas enantioenriquecidas de alto valor añadido, entre las que destacan ciertos productos naturales con interesantes actividades biológicas.<sup>11</sup> La reacción presenta la ventaja adicional de la fácil preparación, estabilidad, compatibilidad funcional y diversidad estructural de los reactivos organozíncicos que requiere.<sup>12</sup>



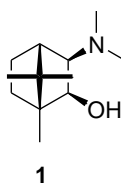
**Esquema I.1:** Reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos.

En 1978, Mukaiyama y col. describieron la primera reacción de este tipo en

- 
- 10 (a) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718. (b) Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. Houben-Weyl: *Methods of Organic Chemistry*. Vol. E21. Thieme: Stuttgart, 1996. (c) Tye, H.; Comina, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 1729. (d) *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8) número completo. (e) Somanathan, R.; Flores-López, L. Z.; Montalbo-González, R.; Chávez, D.; Parra-Hake, M.; Aguirre, G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 10. Ver también referencias 1e,f.
- 11 Por ejemplo, ver: (a) Jones, G. B.; Guzel, M.; Chapman, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 901. (b) Pattenden, G.; Critcher, D. J.; Remuinan, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 353. (c) Scott, M. S.; Luckhurst, C. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5813. (d) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2604. (e) Sabitha, G.; Reddy, C.; Yadaf, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4513. (f) Linder, J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3908. (g) Adsool, V. A.; Pansare, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2011. (h) Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5186.
- 12 Por ejemplo ver: (a) Boudier, A.; Flachsmann, F.; Knochel, P. *Synlett* **1998**, *12*, 1438. (b) Jones, P.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **1998**, *21*, 2407. (c) Hupe, E.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 127. (d) Rilatt, I.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Synlett* **2005**, *18*, 2701. (e) Manolikakes, G.; Munoz Hernández, C.; Schade, M. A.; Metzger, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422. Ver también referencia 8e.

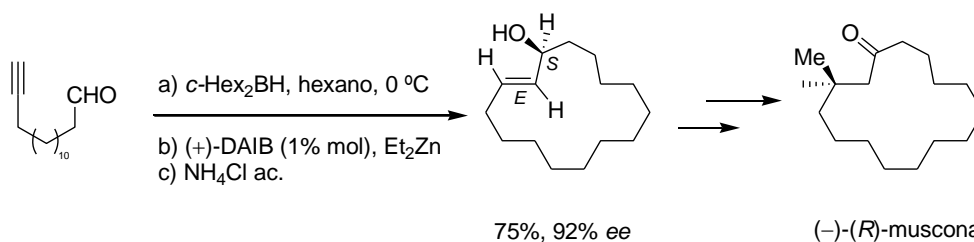
presencia de un  $\beta$ -amino alcohol enantiopuro derivado de (*S*)-prolina, que promovía la formación del correspondiente alcohol secundario con un 76% de rendimiento, pero sin producir inducción asimétrica apreciable.<sup>13</sup> En 1984, Oguni y Omi utilizaron (*S*)-leucinol como ligando quiral, obteniendo, por primera vez, un alcohol ópticamente activo, aunque con *ee* moderado (49%).<sup>14</sup>

El primer ligando realmente efectivo, tanto para la etilación como para la metilación de aldehídos aromáticos, fue un derivado del alcanfor, el (–)-(1*R*)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol, (–)-DAIB (**1** en la Figura I.1), desarrollado por Noyori y col. en 1986, y con el que consiguieron alcanzar un *ee* del 98% para la etilación del benzaldehído.<sup>15</sup>



**Figura I.1:** (–)-DAIB empleado por Noyori y col.

Como ya se ha comentado, la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos se ha aplicado con éxito en la síntesis de distintas moléculas de alto valor añadido, como es el caso de la (–)-(*R*)-muscona, compuesto muy oloroso utilizado en la



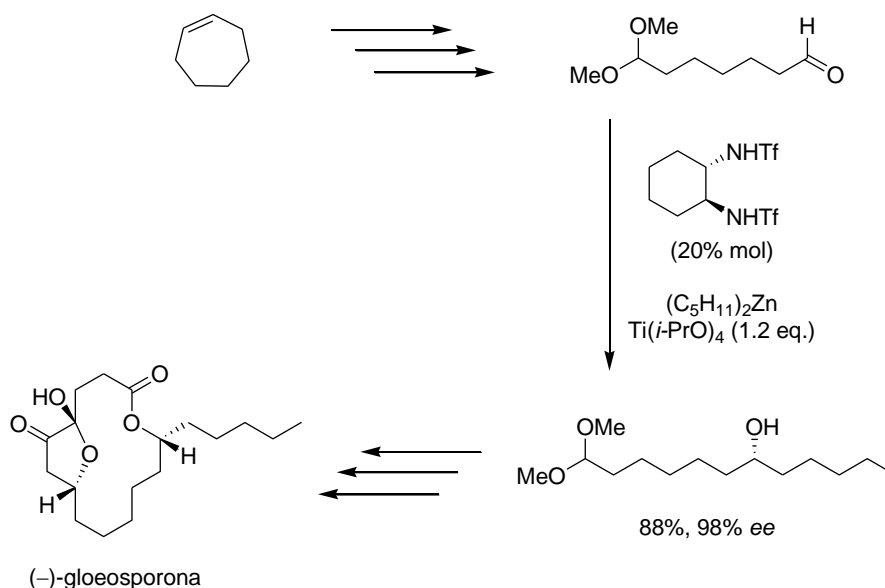
**Esquema I.2:** Síntesis de (–)-(*R*)-muscona.

13 (a) Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 601. (b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1455.

14 Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2823.

15 (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071. Ver también referencia 8a.

industria cosmética y que pudo ser obtenido de forma efectiva por Oppolzer y col., empleando **1** como ligando quiral para promover un paso clave de alquienilación intramolecular enantioselectiva de un aldehído intermedio con un 92% de *ee* (Esquema I.2).<sup>16</sup>



**Esquema I.3:** Síntesis de (-)-gloeosporona.

Otro ejemplo interesante puede encontrarse en la síntesis total del macrociclo antifúngico (-)-gloeosporona desarrollada por Fürstner,<sup>17</sup> y que emplea, como paso clave, la adición enantioselectiva de dipentilzinc a 7,7-dimetoxiheptanal (Esquema I.3). Esta adición se lleva a cabo en presencia de tetraisopropóxido de titanio y cantidades catalíticas de una diamida prótica como ligando quiral, concretamente (*S,S*)-*N,N*-bis[(trifluorometil)sulfonyl]ciclohexano-1,2-diamina. La reacción de adición es altamente enantioselectiva, y permite obtener el correspondiente alcohol secundario con alto rendimiento y un *ee* superior al 98%. Otros ejemplos más recientes pueden encontrarse en los pasos clave de las síntesis totales de los antitumorales (-)-

16 (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1593. (b) Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; de Brabander, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2607.

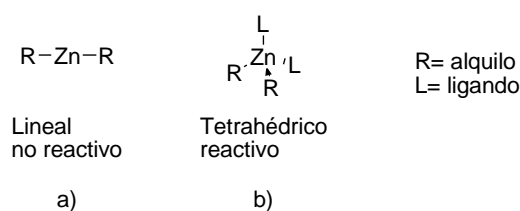
17 Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.

agelastatina A<sup>18</sup> ó (-)-octalactina A.<sup>19</sup>

Actualmente, la preparación de nuevos ligandos que promuevan esta reacción continúa siendo un reto para los químicos orgánicos, pues todavía no se ha encontrado ningún ligando universal para la misma, siendo pocos los que, aun exhibiendo una alta generalidad de uso, presentan, adicionalmente, un bajo coste en su producción.

## I.2. Aspectos mecanísticos de la reacción

La adición de reactivos organozíncicos a aldehídos es extremadamente lenta en ausencia de un catalizador adecuado, teniendo lugar la reducción del compuesto carbonílico a altas temperaturas. Esta baja reactividad es debida a la baja nucleofilia del los grupos alquilo unidos al átomo de Zn. Los compuestos organozíncicos tienen una estructura lineal con baja polarización del enlace Zn-C. Sin embargo, mediante la coordinación de ligandos a estos compuestos, su estructura deja de ser lineal para ser tetrahédrica. Esto reduce el orden de enlace Zn-C, aumentando la polaridad del mismo y, por tanto, la nucleofilia de los grupos unidos al zinc (Figura I.2).<sup>20</sup>



**Figura I.2:** a) Compuesto organozíncico libre, b) el mismo compuesto coordinado a ligandos.

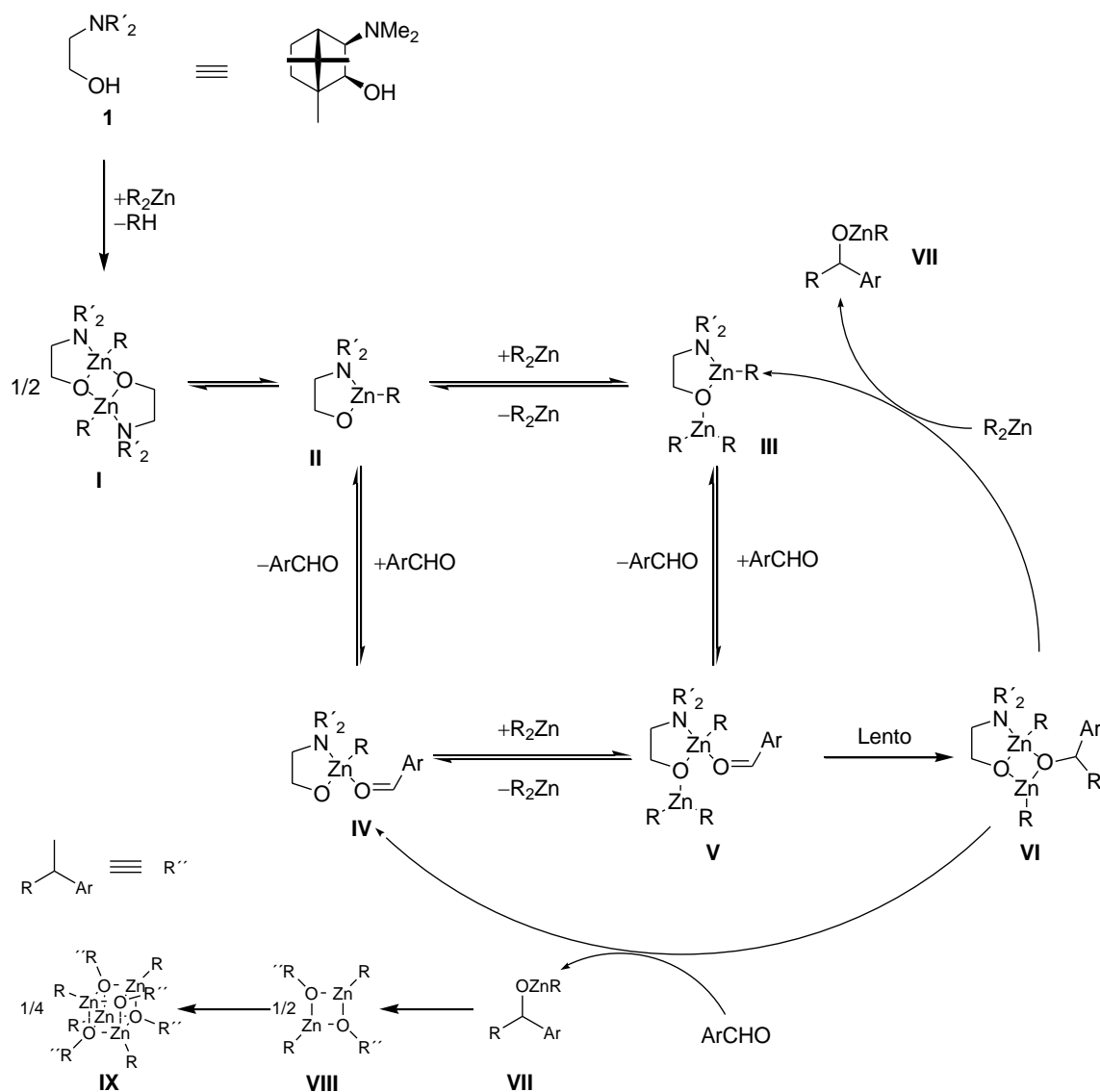
La estequiometría entre aldehído, dialquilzinc y ligando tiene un importante efecto en la evolución de la reacción. Se ha demostrado que ésta requiere un exceso de dialquilzinc respecto al aldehído y al ligando, ya que cantidades equimolares de

<sup>18</sup> Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2989.

<sup>19</sup> Radosevich, A. T.; Chan, V. S.; Shih, H.-W.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3755.

<sup>20</sup> (a) Boersma, J. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Cap. 16. Ed.: Wilkinson, G. Pergamon Press: New York, 1982. (b) Elshenbroich, C. *Organometallics*, 3ª Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006.

dialquilzinc y ligando no son capaces de alquilar el aldehído, aunque se encuentren en exceso respecto a éste.<sup>21</sup>



**Esquema I.4:** Mecanismo de la adición enantioselectiva de dialquilzinc a un aldehído catalizada por DAIB.

21 Hechos experimentales indican que se necesitan dos moléculas de dietilzinc por cada una de ligando para observar la reacción de adición del organometálico. Cuando se utiliza una relación 1:1, sólo se observa la reducción del aldehído, dando lugar a la formación del alcohol bencílico. Por tanto el grupo etilo transferido al aldehído debe proceder del segundo equivalente de dietilzinc. Ver referencia 22.



Los estudios mecanísticos, experimentales y computacionales, realizados por Noyori y col. utilizando DAIB (**1**) como ligando quiral y benzaldehído como sustrato,<sup>22</sup> han servido de base para la comprensión de esta reacción asimétrica, así como para la propuesta de nuevos modelos mecanísticos cuando se emplean otros amino alcoholes distintos del DAIB o, incluso, otros tipos de ligandos o catalizadores organometálicos.

El mecanismo propuesto por Noyori se encuentra descrito en el Esquema I.4. En primer lugar, el dialquilzinc reacciona con el ligando **1** formando un equivalente de alcano y generando el alcóxido de zinc dimérico **I**. Esta especie dimérica **I** no es capaz de alquilar al benzaldehído, pero puede disociarse en la especie monomérica **II**, que es el verdadero catalizador de la reacción. El alcóxido **II** es un quelato organometálico quiral de cinco miembros, por tanto de baja flexibilidad conformacional y con una alta capacidad estereodiferenciadora, que actúa como catalizador bifuncional, al poder activar tanto al reactivo organometálico de zinc, mediante su coordinación al átomo de oxígeno (base de Lewis), como al compuesto carbonílico, mediante su coordinación al centro metálico (ácido de Lewis).<sup>23</sup> Así, por coordinación de una segunda molécula de dialquilzinc y una molécula de aldehído al catalizador **II** se genera la especie **V**, en la que ambas moléculas reactivas se encuentran activadas y aproximadas.<sup>24</sup> Es en esta especie donde tiene lugar la transferencia del grupo alquilo al aldehído (adición nucleófila al grupo carbonilo) para generar **VI**, siendo éste el paso limitante en la reacción. Si el ligando tiene la estructura y rigidez adecuadas, como ocurre en el caso del DAIB, se produce una estereodiferenciación en la transferencia del grupo alquilo a

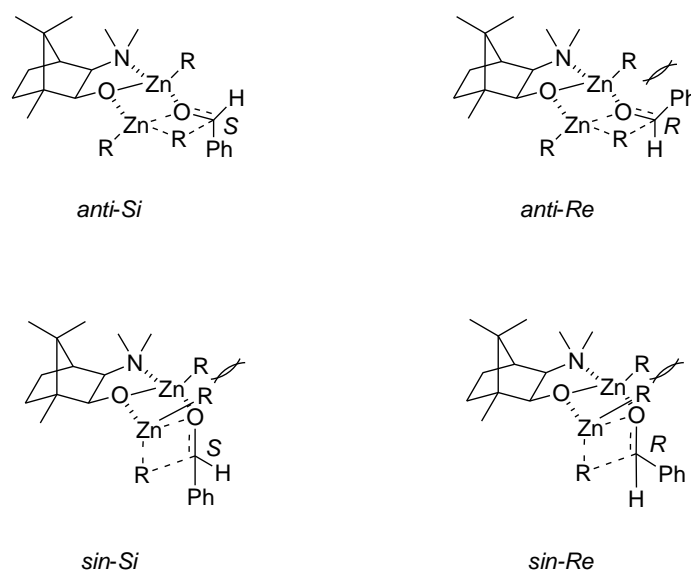
22 (a) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597. (b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028. (c) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19. (d) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R.; Zhai, Z.-X.; Suga, H. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 12776. (e) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832. (f) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (g) Kitamura, M.; Yamakawa, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1173. (h) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. (i) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128. (j) Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605. (k) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464.

23 Los amino alcoholes menos impedidos estéricamente pueden formar trímeros o tetrámeros metálicos, con menor capacidad para disociarse en el monómero catalítico siendo, por tanto, menos reactivos.

24 Se establece así un rápido equilibrio entre el dímero (**I**), el monómero (**II**) y las especies alcóxido-dialquilzinc (**III**), alcóxido-benzaldehído (**IV**) y alcóxido-dialquilzinc-benzaldehído (**V**), ver Esquema I.4.

las posibles caras enantiotópicas del grupo carbonilo, convertidas ahora, por efecto de la coordinación al catalizador quiral, en caras diastereotópicas.

El intercambio de ligando en esta especie **VI**, bien por acción de una nueva molécula de aldehído, bien por acción de una nueva molécula de dialquilzinc, libera el alcóxido de zinc enantioenriquecido **VII**, como producto del ciclo catalítico, reincorporándose el catalizador al ciclo catalítico, coordinado a una molécula de dietilzinc (**III**) o de benzaldehído (**IV**). Este paso se encuentra favorecido al dimerizarse el alcóxido **VII** para formar la especie **VIII** que, a su vez, puede dimerizarse para generar el tetrámero **IX**, muy estable en el medio de reacción.<sup>25</sup> Es en la etapa final de hidrólisis donde este complejo tetrametálico **IX** reacciona, disociándose, para formar el alcohol secundario, enantioenriquecido, producto de la reacción de adición.



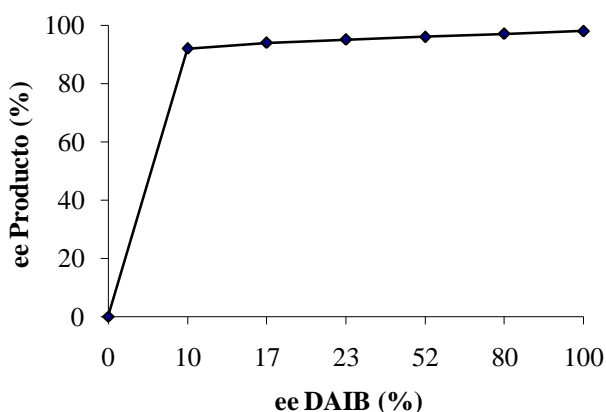
**Figura 1.3:** Estados de transición 5/4/4 propuestos por Noyori para la adición asimétrica de dialquilzinc a benzaldehído catalizada por DAIB.

Respecto al origen de la enantioselectión, Noyori propone cuatro posibles estados de transición diastereoméricos más favorecidos para la etapa lenta del proceso de adición

<sup>25</sup> La formación de los alcóxidos diméricos y tetraméricos **VIII** y **IX**, en lugar del correspondiente alcohol, evita que éste participe en la reacción catalítica, favoreciendo la enantioselectividad del proceso.

de dietilzinc a benzaldehído (ver paso V a VI en el Esquema I.4), provenientes de la coordinación de las especies reactivas, aldehído y dialquilzinc, a la especie catalítica por su cara *endo*, menos impedida estéricamente.<sup>26</sup> Estos estados de transición se conforman como complejos bimetálicos tricíclicos 5/4/4,<sup>27</sup> de baja flexibilidad conformacional, que, a su vez, pueden agruparse en dos parejas de diastereómeros, la pareja de tipo *anti* y la pareja de tipo *sin*,<sup>28</sup> estando la pareja *sin* desfavorecida energéticamente respecto a la *anti*, debido a las interacciones estéricas entre los grupos alquilo, R, que portan los átomos de zinc (ver Figura I.3).

En el caso del DAIB, el estado de transición *anti-Si* es más favorable energéticamente que el *anti-Re* (nótese la interacción de tipo estérico existente entre el grupo fenilo y un resto alquilo, R, en este último estado de transición, Figura I.3), explicándose así la obtención preferente de (*S*)-1-fenilpropan-1-ol en la etilación del benzaldehído.



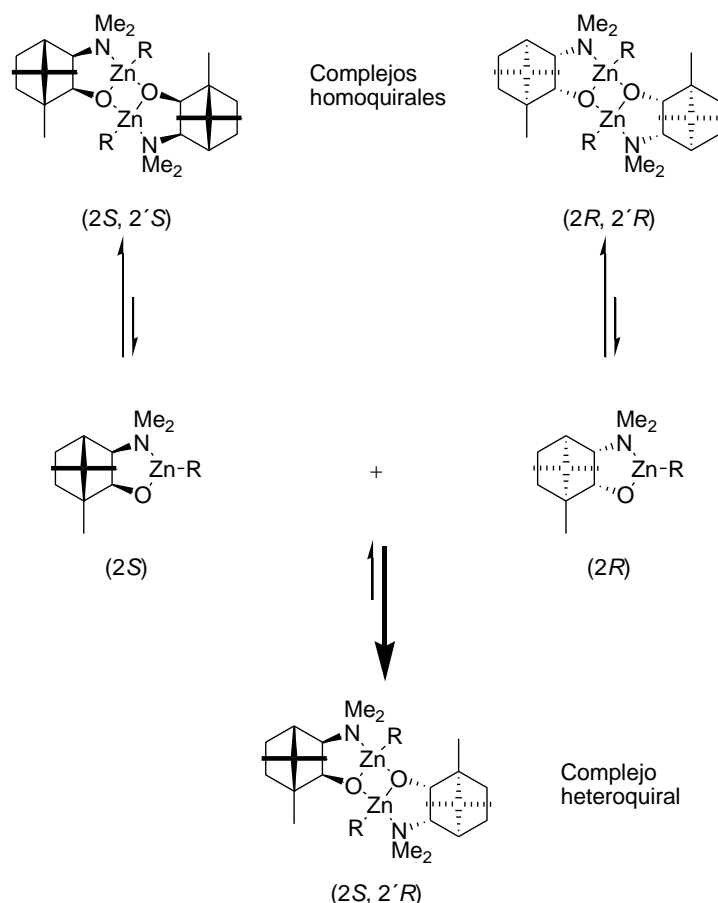
**Figura I.4:** Relación entre el *ee* del producto de alquilación y el *ee* del DAIB.

26 En realidad pueden formarse cuatro parejas de estados de transición, dos de tipo *endo* y dos de tipo *exo*, aunque estas últimas están altamente desfavorecidas en el caso del DAIB, debido a importantes impedimentos estéricos ejercidos por el grupo *gem*-dimetilo.

27 La nomenclatura 5/4/4 se refiere al tamaño de los metalaciclos formados entre el catalizador, el dietilzinc y el benzaldehído (ver Figura I.3).

28 Los grupos alquilo unidos a zinc se encuentran en disposición *anti* o *sin* respectivamente en cada pareja de estados de transición.

Un fenómeno importante en la catálisis asimétrica es la *amplificación quiral*. Este concepto se refiere a la falta de existencia de una relación lineal entre la pureza óptica (*ee*) del ligando quiral utilizado y el *ee* conseguido en el alcohol resultante.<sup>29</sup> Así, la



**Esquema I.5:** Equilibrio de asociación-disociación entre los dímeros homo y heteroquirales, y los monómeros reactivos.

29 Por ejemplo, ver: (a) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1997. (b) Brunel, J.-M.; Luukas, T. O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1941. (c) Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Maddocks, S. J.; Elsegood, M. R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2002**, 2827. (d) Sato, I.; Omiya, D.; Igarashi, H.; Kato, K.; Ogi, Y.; Tsukiyama, K.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 975. (e) Buhse, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1055. (f) Soai, K.; Sato, I.; Shibata, T.; Komiya, S.; Hayashi, M.; Matsueda, Y.; Imamura, H.; Hayase, T.; Morioka, H.; Tabira, H.; Yamamoto, J.; Kowata, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 185. (g) Kawasaki, T.; Jo, K.; Igarashi, H.; Sato, I.; Nagano, M.; Koshima, H.; Soai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2774.

reacción catalizada por un DAIB de baja enantiopureza, puede conducir a productos de alquilación con *ee* cercano al obtenido cuando se utiliza DAIB enantiopuro (Figura I.4).<sup>30</sup>

Los efectos no lineales en catálisis asimétrica son debidos a la existencia de múltiples especies diastereoméricas involucradas en la generación o desactivación de las especies catalíticas, y que, debido a su carácter diastereomérico, reaccionan a distintas velocidades. Así, cuando cantidades equimolares de (–)-DAIB y Me<sub>2</sub>Zn se mezclan en tolueno a temperatura ambiente, se forma un complejo dímero homoquiral (2*S*,2'*S*), mientras que, cuando se mezclan equimolarmente el dímero (2*S*,2'*S*) con su enantiómero (2*R*,2'*R*), inmediatamente se transforman en un nuevo complejo de zinc heteroquiral (2*S*,2'*R*) (Esquema I.5). Este mismo complejo se obtiene cuando se mezclan DAIB racémico y Me<sub>2</sub>Zn en proporción 1:1. En este complejo (2*S*,2'*R*), la estructura tricíclica central 5/4/5 tiene geometría *anti*, lo que le hace más estable que el complejo homoquiral, con geometría *sin*, de mayor congestión estérica.<sup>29</sup>

El efecto no lineal es, por tanto, consecuencia de la marcada diferencia en las propiedades químicas (reactividad, estabilidad, etc.) de los complejos diastereoméricos de zinc en los que participa el DAIB. Así, cuando se utiliza DAIB parcialmente resuelto como catalizador, se generan los complejos en proporción de equilibrio termodinámico. Prácticamente todo el enantiómero minoritario se transforma en complejo heteroquiral, termodinámicamente más estable, mientras que el exceso de enantiómero mayoritario forma el complejo menos estable, homoquiral. Este último muestra mayor tendencia a disociarse en el monómero activo (Esquema I.5), por lo que es el responsable de la actividad catalítica, mientras que el enantiómero minoritario no participa en la reacción.<sup>29</sup>

---

30 Por ejemplo, la reacción de benzaldehído con Et<sub>2</sub>Zn en presencia de un 8% de DAIB de 15% *ee* en tolueno a 0 °C, conduce a (*S*)-1-fenilpropan-1-ol con 95% *ee* y 92% de rendimiento.

### I.3. Desarrollo de ligandos para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos

Desde el descubrimiento de la reacción enantioselectiva por Oguni y Omi (ver apartado I.1), y su posterior racionalización mecanística por el grupo de Noyori (ver apartado I.2), se ha venido realizando un extenso trabajo de investigación en el desarrollo de esta reacción. Este esfuerzo se ha centrado, fundamentalmente, en desarrollar ligandos eficientes para las adiciones más desfavorecidas,<sup>8</sup> en encontrar ligandos quirales más versátiles,<sup>8</sup> en conseguir acoplar una segunda reacción asimétrica usando el mismo ligando quiral (tándem asimétrico)<sup>31</sup> y en inmovilizar el ligando quiral en una matriz insoluble,<sup>32</sup> con el objetivo de mejorar la recuperación y reutilización del mismo sin pérdida alguna de la eficiencia, e incluso con el de diseñar reactores de flujo continuo (*flow chemistry*).<sup>33</sup>

Hoy en día es posible llevar a cabo la alquilación, alquenilación, alquinilación y arilación enantioselectiva de diferentes aldehídos usando diferentes tipos de ligandos quirales, siendo los más utilizados los  $\beta$ -amino alcoholes *N,N*-dialquilados, y ciertos dioles quirales, fundamentalmente derivados de BINOL y TADDOL.<sup>34</sup>

Con el objetivo de mejorar la eficacia y versatilidad de los ligandos quirales ya establecidos, se describen continuamente nuevas arquitecturas quirales, tanto por el tipo de esqueleto carbonado quiral que poseen, como por la agrupación funcional implicada en la actividad catalítica. En muchos casos, estos nuevos ligandos son demasiado caros desde el punto de vista de su síntesis, bien por su propia complejidad estructural, bien por provenir su enantiopureza de procesos de síntesis asimétrica o de resolución óptica,

31 Por ejemplo ver: (a) Du, H.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1091. (b) Chai, Z., Xie, Z.-F.; Liu X.-Y.; Zhao, G.; Wang, J.-D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2947.

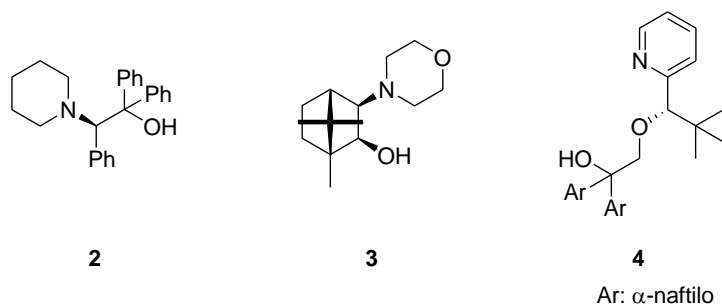
32 Por ejemplo ver: (a) Kelsen, V.; Pierrat, P.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10693. (b) Chen, C.-A.; Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Polymer* **2008**, 49, 1512. (c) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 418.

33 Por ejemplo ver: (a) Hodge, P. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 8542. (b) Thielecke, N.; Aytemir, M.; Pruesse, U. *Catal. Today* **2007**, 121, 115. (c) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yús, M. *Tetrahedron* **2008**, 19, 537. (d) Pericàs, M. A.; Herrerías, C. I.; Solà, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 927.

34 Los dioles requieren, en la mayoría de estos casos, el uso adicional de Ti(IV) para su buen funcionamiento, al ser el catalizador efectivo una especie de Ti(IV) y no de Zn(II). Ver referencia 8.

lo que reduce la posibilidad de su transferencia a la industria.

A continuación, se muestran varios de los ligandos quirales más efectivos desarrollados hasta la fecha y basados, bien en la agrupación funcional amino alcohol (Figuras I.5 y I.7), bien en la agrupación funcional diol (Figura I.6).



**Figura I.5:** Algunos de los ligandos de tipo N/O efectivos y versátiles para la adición de dietilzinc a aldehídos.

El  $\beta$ -amino alcohol *N,N*-dialquilado (ligando N/O) **2** (Figura I.5), desarrollado por Pericàs y col. a partir de productos aquirales mediante un proceso de síntesis asimétrica,<sup>35</sup> es uno de los ligandos más efectivos y versátiles conocidos para la adición de dietilzinc a aldehídos. Este ligando es capaz de etilar tanto aldehídos aromáticos como alifáticos con excelentes excesos enantioméricos (*ee* medio de 97.3% para 17 aldehídos aromáticos, 96.6% si se incluyen tres aldehídos alifáticos, ver Tabla I.1), mediante el uso de una carga catalítica de 6% equivalentes respecto al aldehído, a 0 °C, en 3 h de reacción, y empleando 2.2 equivalentes de dietilzinc respecto al aldehído. Este ligando se ha utilizado también en metilaciones y arilaciones de aldehídos con buenos resultados,<sup>36</sup> aunque inferiores a los de etilación, y ha servido, una vez inmovilizado en una matriz sólida, para el desarrollo de reactores de flujo continuo para llevar a cabo distintas adiciones de reactivos organozínicos a aldehídos.<sup>33d</sup>

El (2*S*,3*R*)-3-(morfolin-4-il)isoborneol, MIB (**3** en la Figura I.5), desarrollado por

35 Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferrán, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7078.

36 Rodríguez-Escrich, S.; Reddy, K.; Jimeno, C.; Colet, G.; Rodríguez-Escrich, C.; Solà, L.; Vidal-Ferrán, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5340.

Nuggent,<sup>37</sup> es otro de los mejores ligandos que se conocen en cuanto a eficiencia y versatilidad.<sup>38</sup> Como en el caso de **2**, se trata de un  $\beta$ -amino alcohol *N,N*-dialquilado, pero a diferencia de aquel, su enantiopureza proviene de la *Chiral Pool*, al tratarse de un derivado del producto natural (+)-alcanfor. MIB (**3**) es más estable que su análogo DAIB (**1**) y, además, permite la etilación de aldehídos alifáticos, menos reactivos que los aromáticos, con excelentes enantioselectividades. Como puede observarse en la Tabla I.1, el *ee* medio conseguido con **3** para una serie de aldehídos aromáticos y alifáticos, es ligeramente superior al conseguido con **2**, exhibiendo una desviación

**Tabla I.1:** Comparación de la actividad catalítica de varios ligandos efectivos en la etilación enantioselectiva de aldehídos.

Ligando	Carga catalítica (% eq.) <sup>a</sup>	T (°C)	t (h)	n° de aldehídos	<i>ee</i> medio (%) <sup>b</sup>	$\sigma^c$ (%)	Disolv. adicional	Et <sub>2</sub> Zn (eq.) <sup>d</sup>
<b>2<sup>e</sup></b>	6	0	3	17	97.3	1.3	Tol	2.2
<b>2<sup>f</sup></b>	6	-20 ó 0	3-4	20	96.6	2.2	Tol	2.2
<b>3<sup>e</sup></b>	2-5	0	3-6	4	97.8	0.3	Tol	2.0
<b>3<sup>f</sup></b>	5	0 ó t.a.	3-24	10	97.4	1.4	Tol	2.0
<b>4<sup>e</sup></b>	2	t.a.	0.08-2	8	91.4	1.7	Hex-Tol	3.0
<b>4<sup>f</sup></b>	2	t.a.	0.08-2	12	87.7	4.9	Hex-Tol	3.0
<b>5<sup>e</sup></b>	5	0	4-8	11	97.0	2.2	Tol	2.0
<b>5<sup>f</sup></b>	5	0	4-45	23	96.5	2.8	Tol	2.0
<b>6<sup>f</sup></b>	20	-22	15	9	97.6	2.4	Tol	1.2-1.8
<b>7<sup>e</sup></b>	3	t.a.	1-48	11	95.8	1.5	THF	1.5
<b>7<sup>f</sup></b>	3	t.a.	1-48	14	93.2	4.4	THF	1.5
<b>8<sup>f</sup></b>	10	0	24	5	95.2	2.2	THF	2.0

<sup>a</sup> Carga de ligando respecto al aldehído. <sup>b</sup> Media aritmética. <sup>c</sup> Desviación estándar de la media. <sup>d</sup> Equivalentes molares respecto al aldehído. <sup>e</sup> Incluye sólo aldehídos aromáticos. <sup>f</sup> Incluye aldehídos aromáticos y alifáticos.

37 Nuggent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369.

38 Junto con el ligando **2**, son los únicos ligandos comerciales de los aquí comentados.



estándar de la media,  $\sigma$ , también inferior a la de aquel. Además, el empleo de **3** permite usar cargas catalíticas bastante bajas, comprendidas entre 2 y 5% equivalentes respecto al aldehído, a 0 °C, y con tiempos de reacción que se encuentran comprendidos entre las 3 y las 6 h para los aldehídos aromáticos, y hasta las 24 h para los alifáticos.

El amino alcohol **4**, descrito por Hoshino y col. (ver Figura I.5),<sup>39</sup> es un ejemplo de desviación de la estructura típica de  $\beta$ -amino alcohol *N,N*-dialquilado en el diseño de estos ligandos. Se trata de un  $\epsilon$ -amino alcohol, en el que, adicionalmente, el resto amínico no es aportado por una amina terciaria, sino por una piridina. Además, este ligando incorpora en su estructura un grupo funcional adicional, concretamente un grupo éter, que va a participar en la coordinación al metal (ligando N/O/O), influyendo de forma decisiva en la actividad catalítica. El ligando **4** no es tan versátil como los ligandos **2** y **3**, pero es capaz de etilar aldehídos a temperatura ambiente, en tiempos de reacción muy cortos (de 5 a 120 minutos, ver Tabla I.1), y empleando bajas cargas catalíticas (2% equivalentes respecto al aldehído) y 3.0 equivalentes de dietilzinc respecto al aldehído.

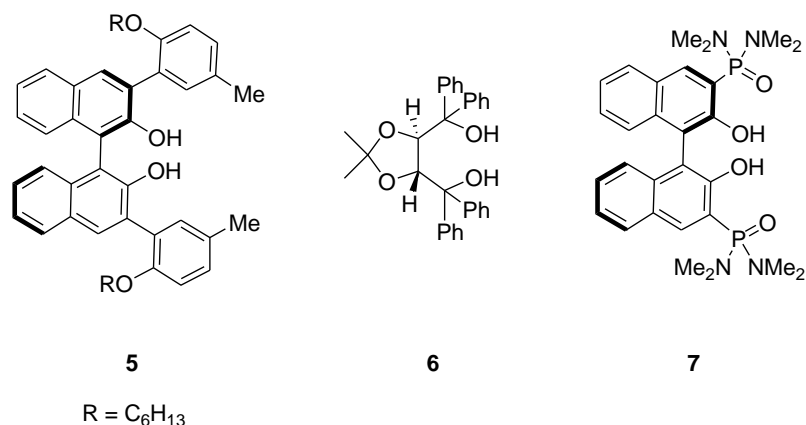
Como se ha comentado anteriormente, además de los ligandos de tipo N/O (fundamentalmente amino alcoholes), se han descrito ciertos ligandos de tipo O/O (fundamentalmente dioles) muy efectivos en adición de dietilzinc a aldehídos. Este es el caso del derivado de BINOL **5** (Figura I.6), estudiado por Pu y col.,<sup>40</sup> que es capaz de promover la reacción de adición en ausencia de titanio. El ligando de Pu **5** se encuentra al mismo nivel de eficiencia que los ligandos de Pericàs **2** y de Nugent **3**. De hecho, este ligando puede ser considerado como uno de los más versátiles descritos hasta la fecha, siendo capaz de etilar una gran variedad de aldehídos (los autores describen la etilación de 23 aldehídos, 12 de ellos alifáticos), con excelentes enantioselectividades, empleando bajas cargas catalíticas (5% equivalentes respecto al aldehído) y a 0 °C. Sin embargo, los tiempos de reacción requeridos con el empleo de **5** son ligeramente superiores a los requeridos con **2** ó **3** (ver Tabla I.1). Desafortunadamente la síntesis de **5** no es sencilla, proviniendo su enantiopureza de un proceso de resolución óptica, lo

---

39 Ishizaki, M.; Fujita, K.; Shimamoto, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 411.

40 Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1364.

que hace que sea un ligando poco económico.



**Figura I.6:** Ligandos de tipo O/O más efectivos y versátiles para la adición de dietilzinc a aldehídos.

El TADDOL **6**, desarrollado por Seebach y col.<sup>41</sup> (Figura I.6), fue uno de los primeros ligandos de tipo O/O descritos como efectivos y versátiles para esta reacción, siendo capaz de etilar una amplia variedad de aldehídos con un *ee* medio excelente (97.6%, ver Tabla I.1). El diol de Seebach, **6**, es más económico que el de Pu, **5** (nótese que, aparte de otros condicionantes sintéticos, la enantiopureza del primero proviene de la *Chiral Pool*); sin embargo, requiere condiciones de reacción menos convenientes que aquel: altas cargas catalíticas (20% equivalentes respecto al aldehído), altos tiempos de reacción (15 h) y bajas temperaturas ( $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y, adicionalmente, es necesaria la adición de tetraisopropóxido de titanio (ver Tabla I.1).

A pesar de los condicionantes económicos que el uso de BINOL enantiopuro introduce en los ligandos quirales derivados de él, la bis(hidroxifosforamida) **7**, desarrollada por Ishihara y col. (Figura I.6),<sup>42</sup> merece destacarse entre el conjunto de ligandos efectivos para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos basados en la agrupación diol. Este BINOL de Ishihara **7** es ligeramente menos versátil que su análogo predecesor de Pu, **5** (95.8% vs. 96.5% de *ee* medio para

41 (a) Schimdt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321. (b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Meckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.

42 Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474.

la etilación de aldehídos aromáticos, Tabla I.1), pero conduce a reacciones más rápidas (de 1 a 48 h, a temperatura ambiente), requiere menor carga catalítica (3% vs. 5% equivalentes respecto al aldehído) y no necesita tanto exceso de dietilzinc (1.5 vs. 2.0 equivalentes respecto al aldehído). Estas características hicieron a sus autores concluir que **7** era el mejor ligando de tipo O/O conocido hasta la fecha.<sup>42</sup>

Aunque la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, puede llevarse a cabo con excelentes resultados mediante el empleo de una gran variedad de ligandos, la adición de otros reactivos organozíncicos es menos general. Esto es debido a la gran diferencia de reactividad de los compuestos organozíncicos, incluso en aquellos con condicionantes estructurales muy parecidos. Así, como ejemplo, el dimetilzinc es mucho menos reactivo que el dietilzinc, por lo que su empleo suele hacer necesario el aumento de la temperatura de la reacción, lo que, adicionalmente, suele implicar una disminución en la enantioselectividad conseguida. El difenilzinc, por el contrario, es mucho más reactivo que el dietilzinc, por lo que resulta más difícil controlar la enantioselectividad del proceso.<sup>43</sup>

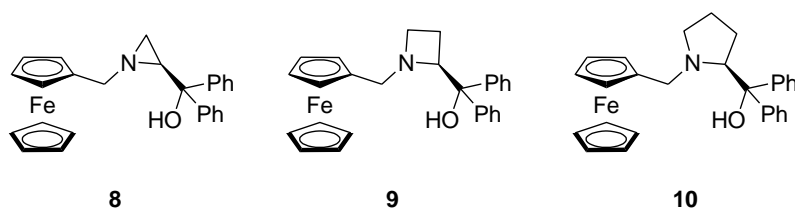
En este sentido, en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en la búsqueda de ligandos que presenten no sólo una gran versatilidad respecto al sustrato (aldehído), sino también respecto del reactivo organozíncico. Es decir, ligandos capaces de catalizar de manera general y eficiente la adición de una gran variedad de reactivos organozíncicos a una gran variedad de aldehídos (doble versatilidad). Un buen ejemplo de los resultados conseguidos en esta línea de investigación es el ligando de Pericàs **2** (Figura I.5), que es efectivo en la etilación, metilación y arilación de diferentes aldehídos.<sup>36</sup>

Recientemente, Wang y col.<sup>44</sup> han estudiado el empleo de  $\beta$ -amino alcoholes ferrocénicos quirales (Figura I.7) como ligandos privilegiados en cuanto a su amplia doble versatilidad.

---

43 La reactividad de los compuestos organozíncicos en orden creciente es la siguiente: metilzinc, etilzinc, fenilzinc, alquililzinc. Ver referencia 12.

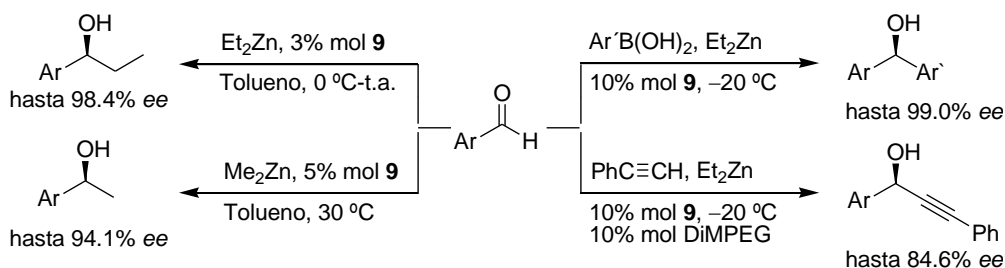
44 Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, S.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 168.



**Figura I.7:**  $\beta$ -amino alcoholes derivados de ferroceno desarrollados por Wang y col.

Así, el amino alcohol ferrocénico **9**, que incluye en su estructura una amina cíclica de cuatro eslabones, y es más efectivo en etilación de benzaldehído que sus análogos de tres y cinco eslabones (**8** y **10** respectivamente, ver Figura I.7), aunque menos que algunos de los ligandos descritos anteriormente (ver Tabla I.1), es capaz de promover la adición de distintos reactivos organozíncicos (metilzinc, arilzinc y alquinilzinc) a distintos aldehídos aromáticos con muy buenos resultados (ver Esquema I.6).

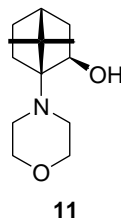
Concretamente, con el empleo de **9**, Wang y col. han sido capaces de conseguir la metilación de 17 aldehídos aromáticos, con enantioselectividades comprendidas entre el 71 y el 94% de *ee*, observando una mayor influencia de las características electrónicas del anillo aromático que en el caso de la etilación. Aun así, éstos son de los mejores resultados descritos hasta la fecha en metilación enantioselectiva de aldehídos. El mismo ligando conduce a buenas enantioselectividades en la arilación de aldehídos aromáticos (83-99% de *ee*), empleando ácidos arilborónicos como precursores de ariletilzinc, siendo también efectivo en la feniletinilación de aldehídos aromáticos, aunque con peores resultados en cuanto a enantioselectividad (71-85% de *ee*).



**Esquema I.6:** Adición de distintos reactivos organozíncicos a aldehídos aromáticos catalizada por el ligando **9**.

Lógicamente, la complejidad estructural de estos ligandos, no sólo en lo referente a la inclusión del resto ferrocénico, sino también en lo que respecta al origen de la enantiopureza para alguno de ellos (como ocurre para el caso de los que portan azaciclos de tres y cuatro miembros, **8** y **9**, frente al de cinco, **10**, cuya enantiopureza proviene de la prolina empleada en su preparación), hace que sean ligandos poco sostenibles desde el punto de vista de la economía de su producción.

Por otro lado, en los últimos años ha ganado importancia el desarrollo de lo que se ha dado a conocer como *química verde*, es decir sostenible desde el punto de vista económico, energético y medioambiental (reducción de disolventes, reactivos y subproductos no deseados de las reacciones, así como de los tiempos de reacción y de la energía necesaria para llevarlas a cabo, etc.).<sup>45a</sup> Como ya se ha comentado en distintas ocasiones, el desarrollo de ligandos quirales altamente eficientes y versátiles suele ir parejo al nivel de complejidad estructural de los mismos y, por tanto, a una baja sostenibilidad en su producción y empleo, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas estructuras que suplan esta carencia. Adicionalmente, los condicionantes impuestos por el desarrollo de una *química verde* hacen necesario el diseño de nuevos ligandos que permitan la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos en



**Figura I.8:**  $\beta$ -Amino alcohol **11** derivado de alcanfor, descrito por Uang y col.

condiciones de reacción altamente sostenibles. Un buen ejemplo de este tipo de ligandos es el  $\beta$ -amino alcohol **11**, derivado de alcanfor (Figura I.8), descrito recientemente por

45 (a) Anastas, P. T.; Wagner, J. C. en *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1988. (b) Sobre el interés del uso de materiales de partida renovables para el desarrollo de una química sostenible, ver el 7º principio de la *Química Verde*, en la publicación anterior.

Uang y col.<sup>46</sup> Este ligando es capaz de etilar una serie de aldehídos, tanto aromáticos como alifáticos, con alta eficacia (89-94% de *ee*) y en condiciones de reacción altamente económicas: empleo de una muy baja carga catalítica (2% equivalentes respecto al aldehído), empleo estequiométrico de reactivo organozíncico, ausencia de disolvente adicional, temperatura ambiente y tan solo 15 minutos de tiempo de reacción.

### I.3.1. Hidroxiamidas como ligandos quirales

La accesibilidad sintética a la agrupación funcional hidroxiamida la convierte en una agrupación privilegiada para el desarrollo de ligandos quirales sostenibles desde el punto de vista de la economía de su producción. Esta agrupación funcional puede obtenerse fácilmente a partir de hidroxiaácidos y aminas, o ácidos y amino alcoholes, que, a su vez, pueden encontrarse enantiopuros como productos asequibles de la *Chiral Pool*.<sup>45</sup> Por otro lado, la robustez química del grupo funcional amido, en comparación con el amino, dota a las hidroxiamidas de mayor estabilidad química que los correspondientes amino alcoholes, siendo esperable para ellas un mayor grado de reutilización en procesos catalíticos sucesivos.

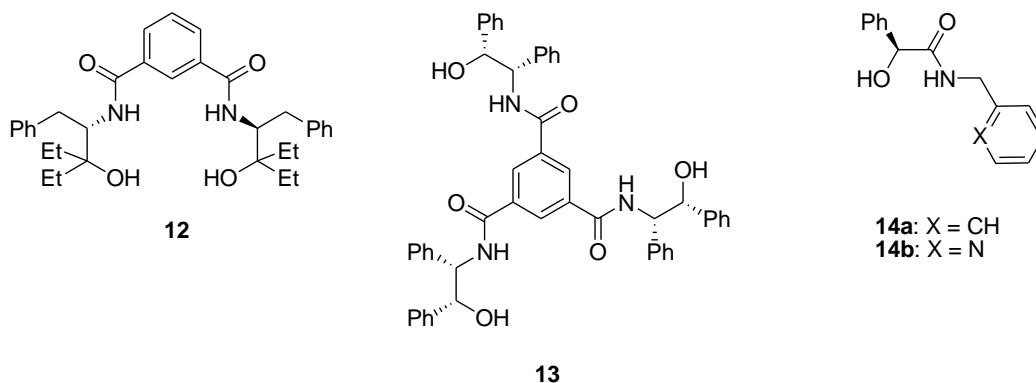
Algunas hidroxiamidas quirales *N*-monosustituidas (grupo amido prótico) han sido empleadas, generalmente en combinación con tetraisopropóxido de titanio, para la alquilación y alquilación de diferentes aldehídos. Sin embargo, en la mayoría de los casos las enantioselectividades conseguidas son pobres, con las excepciones de los resultados alcanzados por Hui y col. en feniletinilación usando las bis(hidroxiamidas) *C*<sub>2</sub>-simétricas **12**, derivadas de ácido isoftálico y amino alcoholes quirales (Figura I.9, hasta un 95% de *ee*),<sup>47</sup> por el grupo de Du, también en feniletinilación pero usando las tris(hidroxiamidas) *C*<sub>3</sub>-simétricas **13** (Figura I.9), análogas a las de Hui (hasta un 92% de *ee*),<sup>48</sup> y por el grupo de Pedro, usando las mono(hidroxiamidas) **14** (Figura I.9), derivadas de ácido mandélico, en metilación (hasta un 90% de *ee*), etilación (hasta un

46 Wu, Z.-L.; Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1556.

47 Hui, X.-P.; Yin, C.; Chen, Z.-C.; Huang, L.-N.; Xu, P.-F.; Fan, G.-F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2553.

48 Fang, T.; Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Xu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2081.

88% de *ee*) y en alquilación (hasta un 92% de *ee*).<sup>49</sup> En todos estos casos, la hidroxiamida quiral actúa como un ligando de tipo N/O, coordinando al centro metálico en la especie organometálica catalítica.<sup>49a</sup>



**Figura I.9:** Algunos ejemplos de hidroxiamidas como ligandos quirales.

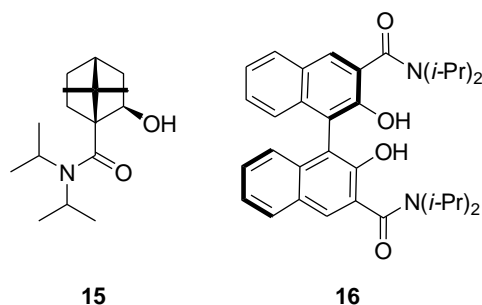
En lo que respecta a hidroxiamidas *N,N*-disustituidas (grupo amido aprótico), sólo existen dos precedentes de este tipo de ligandos capaces de catalizar la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído con buenos resultados. El primero, debido al grupo de Oppolzer, muestra el uso de la hidroxiamida **15** (Figura I.10) basada en 2-*exo*-norbornanol (isoborneol), y derivada de diisopropilamina y ácido (*S*)-cetopínico, un derivado comercial de (*R*)-alcanfor, con la que se consigue llevar a cabo la etilación de benzaldehído con un 91% de *ee*, aunque con un rendimiento de tan sólo 68%.<sup>50</sup> El segundo es la bis(hidroxiamida) **16** (Figura I.10), derivada de BINOL, publicado por Katsuki y col., con la que los autores consiguen la etilación de distintos aldehídos, llegando a alcanzar un 88% de rendimiento con 98% de *ee*.<sup>51</sup> La ventaja de la hidroxiamida de Oppolzer, a pesar de su menor eficiencia, es su fácil obtención a partir de ácido (*S*)-cetopínico, mientras que el acceso a la hidroxiamida de Katsuki, más

49 Por ejemplo ver: (a) Blay, G.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6674. (b) Blay, G.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *276*, 235. (c) Blay, G.; Cardona, L.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4301.

50 Oppolzer, W.; Radinov, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645.

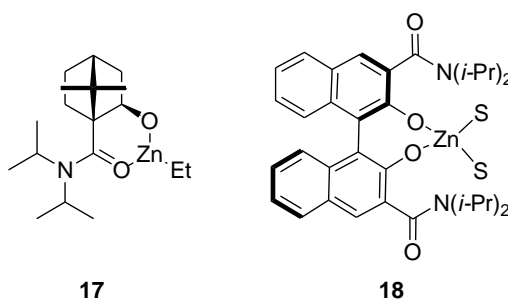
51 (a) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1996**, 343. (b) Kitajima, H.; Aoki, Y.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207.

eficiente, es mucho más complejo.



**Figura I.10:** Ejemplo de ligandos quirales con grupo funcional amido terciario en su estructura.

Para explicar la actividad catalítica del ligando **15**, Oppolzer propone la formación de un alcóxido de zinc coordinado, adicionalmente, por el oxígeno carbonílico (Figura I.11). Para la bis(hidroxiámida) **16**, Katsuki propone la formación de un quelato, en el que el zinc forma un dialcóxido coordinado, adicionalmente, a dos moléculas de disolvente. La molécula de dietilzinc reactiva se coordina a uno de los oxígenos alcóxídicos y a un oxígeno carbonílico. Es destacable la influencia del disolvente en la actividad catalítica de la bis(hidroxiámida) de Katsuki. Para este ligando, al contrario que en la mayoría de los otros casos, los disolventes polares favorecen la reacción (tanto *ee* como rendimiento), siendo el THF el mejor disolvente encontrado.

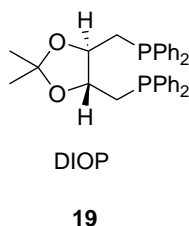


**Figura I.11:** Quelatos catalíticos propuestos por Oppolzer **17** y por Katsuki **18**, para los ligandos **15** y **16** respectivamente, (S: molécula de disolvente).



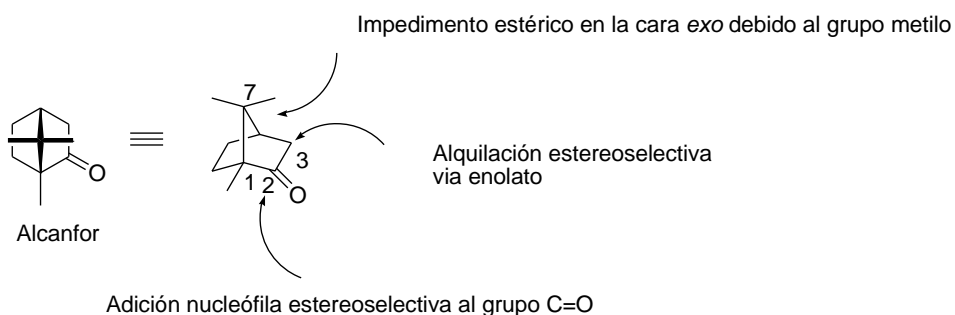
### I.3.2. Derivados de alcanfor como ligandos quirales

El primer ligando con un esqueleto carbonado quiral fue el (+)-DIOP **19** (Figura I.12), diseñado por Kagan y col. y empleado para catalizar la reacción de hidrogenación de dobles enlaces.<sup>52</sup> En este ligando, la disposición espacial de los sustituyentes tiene el efecto de forzar el ligando hacia una única conformación, ayudando a la mejor transferencia de la información estereoquímica.



**Figura I.12:** (+)-DIOP, diseñado por Kagan y col.

Este ejemplo demostró la viabilidad de usar sustratos naturales con carbonos estereogénicos, fácilmente accesibles desde la *Chiral Pool*, simplificando enormemente la síntesis del ligando quiral. Una de las estructuras de la *Chiral Pool* más utilizadas para este fin es la del biciclo[2.2.1]heptano (norbornano), presente en el alcanfor

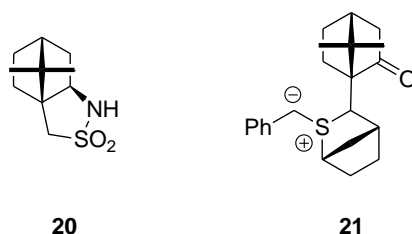


**Figura I.13:** Funcionalizaciones estereoselectivas mas frecuentes de alcanfor.

<sup>52</sup> Anteriormente a este ligando la quiralidad se situaba en el átomo de fósforo, pensándose que si la quiralidad se situaba en el esqueleto carbonado estaría demasiado lejos del centro reactivo para ejercer una buena estereodiferenciación: Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.

(Figura I.13). Ambos enantiómeros de este terpeno son naturales y comerciales. Además, es posible funcionalizarlo en varias posiciones de manera altamente estereoselectiva, así como llevar a cabo fragmentaciones y reagrupaciones regio- y estereocontroladas en su esqueleto hidrocarbonado (Figura I.13). Por otro lado, debido a la rigidez del biciclo norbornánico, se consiguen excelentes estereodiferenciaciones en los procesos asimétricos en los que se emplean derivados de alcanfor como agentes de transferencia de quiralidad.

La importancia del esqueleto norbornánico como fuente de quiralidad se ha manifestado en un importante volumen de publicaciones que describen el empleo de derivados de alcanfor como auxiliares, reactivos, ligandos y catalizadores quirales.<sup>53</sup>



**Figura I.14:** Derivados de alcanfor empleados como ligando (**20**, sultama de Oppolzer) y como catalizador quiral (**21**, iluro de azufre de Aggarwal).

<sup>53</sup> Por ejemplo ver: (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*. Pergamon Press: New York, 1983. (b) Money, T. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 253. (c) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969. (d) Paquette, L. A.; Doherty, A. M. *Poliquinane Chemistry: Syntheses and Reactions*. Springer Verlag: Berlin, 1987. (e) Money, T. *Studies in Natural Products Chemistry*. Atta-ur-Rahmann. Elsevier: Amsterdam, 1989. (f) Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*. Springer: Berlin, 1989. (g) Ho, T.-L. *Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*. John Wiley and Sons: New York, 1992. (h) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935. (i) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons: New York, 1994. (j) Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*. John Wiley and Sons: Chichester, 1998. (k) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studly, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1430. (l) Paquette, L. A. *Handbook Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons: Chichester, 2003. (m) Aggarwal, V. K.; Vasse, J.-L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3987. (n) Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2644. (o) Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 611. (p) Aggarwal, V. K.; Fang, G. Y.; Schmidt, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1642. (q) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (r) Langlois, Y.; Kouklovski, C. *Synlett* **2009**, 19, 3065. Ver también referencia 1f.

Además de los muy conocidos DAIB (**1**, Figura I.1) o MIB (**3**, Figura I.5), empleados en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, existen otros muchos ejemplos del empleo de este tipo de derivados en otras reacciones asimétricas de interés, como la sultama de Oppolzer, **20** (Figura I.14),<sup>54</sup> empleada como auxiliar quiral, o el iluro de azufre de Aggarwal, **21** (Figura I.14) empleado como organocatalizador en la síntesis asimétrica de epóxidos a partir de aldehídos.<sup>53m-p</sup>

#### **I.4. Estudios de correlación estructura-actividad catalítica**

Una parte importante en el desarrollo de ligandos quirales la constituyen los estudios de correlación estructura-actividad catalítica. Mediante estos estudios es posible determinar los factores estructurales que deben poseer los ligandos para ejercer una buena actividad catalítica, por lo que son herramientas importantes para el diseño optimizado de ligandos quirales. Además, estos estudios son muy útiles para plantear (o corroborar) los posibles mecanismos de actuación de los ligandos.

Sin embargo, son pocos los estudios realizados sobre la correlación estructura-actividad catalítica en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, posiblemente debido a la dificultad para la obtención de series suficientemente amplias de ligandos relacionados estructuralmente. Los estudios más interesantes se encuentran prácticamente restringidos a las series de ligandos basados en norbornano, fundamentalmente derivados de alcanfor, y en la mayoría de los casos a isoborneoles, por su fácil obtención.

Dentro de estos estudios, se puede distinguir dos grandes grupos: los dedicados a discernir la influencia de los efectos estéricos en la actividad catalítica, y los dedicados a la influencia de los efectos electrónicos en dicha actividad. A continuación se expone una breve revisión de los estudios de correlación estructura-actividad catalítica

---

54 En la bibliografía sintética pueden encontrarse numerosos ejemplos del uso de la sultama de Oppolzer. Una interesante revisión es: (a) Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293. Otros ejemplos son: (b) Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2666. (c) Boulet, S. L.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2002**, 895. (d) Naeslund, C.; Ghirmai, S.; Sjöberg, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1181. (e) Isleyen, A.; Gonsky, C.; Ronald, R. C.; Garner, P. *Synthesis* **2009**, *8*, 1261.

realizados hasta la fecha.

#### I.4.1. Efectos estéricos

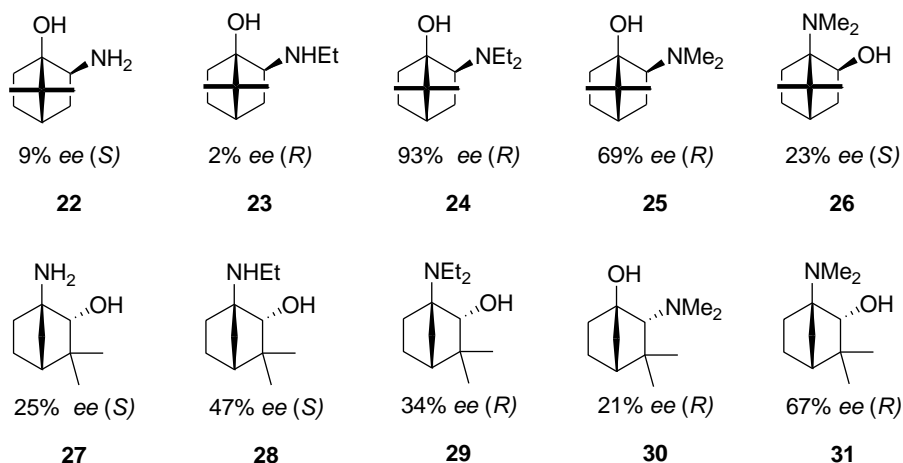
En nuestro grupo de investigación se han realizado estudios de correlación estructura-actividad catalítica, para ligandos derivados de alcanfor y fencona, en etilación enantioselectiva de benzaldehído; en concreto, se han estudiado  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -amino alcoholes con esqueleto norbornánico.<sup>55</sup> Dentro de estos estudios se consideraron por un lado factores clave condicionados por la estructura del esqueleto carbonado y, por otro, por la tipología estructural de la agrupación funcional.

##### I.4.1.1. Influencia de la estructura del esqueleto carbonado

Como ya se ha mencionado anteriormente, los  $\beta$ -amino alcoholes constituyen uno de los grupos más numerosos de ligandos quirales empleados para la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos, en especial los *N,N*-dialquilados. El papel catalítico de los  $\beta$ -amino alcoholes en esta reacción ha sido ampliamente estudiado y explicado en base al modelo de estados de transición propuesto por Noyori (véase apartado I.2). No obstante, los condicionantes mecanístico-funcionales del DAIB no siempre son extrapolables a otros amino alcoholes con diferente estructura.

En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha realizado un gran esfuerzo sintético encaminado a la obtención de nuevos amino alcoholes norbornánicos análogos al DAIB, pero con distintos condicionantes estructurales. Algunos de estos amino alcoholes están representados en la Figura I.15.

55 (a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Chicharro Villas, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1. (b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457. (c) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959. (d) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753. (e) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3055. (f) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 742. (g) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Díaz Morillo, C. *Chirality* **2010**, *8*, 778.



**Figura I.15:** Algunos  $\beta$ -amino alcoholes basados en norbornano, sintetizados y estudiados por García Martínez y col.<sup>56</sup>

Todos ellos tienen como característica estructural común un esqueleto básico norbornánico *gem*-dimetilado (como el DAIB), y la situación de uno de los grupos coordinativos (hidroxilo o amino) en una posición cabeza de puente.<sup>57</sup> Se ha evaluado la actividad catalítica de estos ligandos en la adición de dietilzinc a benzaldehído, observándose un amplio intervalo de estereoselectividades y diferente curso estereoquímico (sentido preferente de la estereodiferenciación). El mejor resultado se ha obtenido para el amino alcohol derivado de fencona **24**, con el que se ha conseguido un 93% de *ee* en la etilación de benzaldehído (Figura I.15).

Las posiciones relativas de los grupos hidroxilo y amino en el esqueleto norbornánico, así como la sustitución alquílica del grupo amino y la posición del grupo *gem*-dimetilo, juegan un papel crucial en la transferencia de quiralidad.<sup>58</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la combinación de estos factores no sigue la misma tendencia para todos los  $\beta$ -amino alcoholes estudiados. Así, para la serie de los ligandos dimetilados en la posición C7 (ver Figura I.13) la mayor enantioselectividad se consigue cuando el

<sup>56</sup> Se indica el *ee* alcanzado en la etilación de benzaldehído. Entre paréntesis se indica el sentido preferente de la estereodiferenciación.

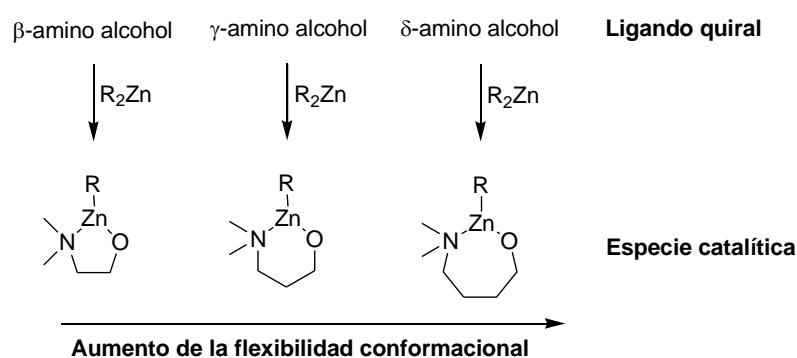
<sup>57</sup> A diferencia de lo que sucede en el DAIB de Noyori, los grupo hidroxilo y amino no son totalmente coplanares en estos ligandos.

<sup>58</sup> Por ejemplo, se ha observado que un aumento del grado de sustitución alquílica en el átomo de nitrógeno aumenta la efectividad del catalizador.

grupo hidroxilo ocupa la posición cabeza de puente y el grupo amino la posición C2-*exo*, mientras que para la serie dimetilada en la posición C3, sucede lo contrario.

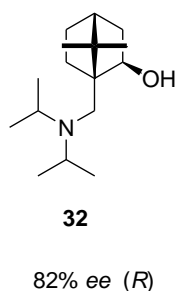
#### I.4.1.2. Influencia de la tipología estructural de la agrupación funcional

La utilización de  $\gamma$ - y  $\delta$ -amino alcoholes como ligandos quirales en procesos asimétricos ha sido menos estudiada que la de los  $\beta$ -amino alcoholes. En ambos casos, el átomo de zinc forma parte de un anillo más flexible (de 6 ó 7 miembros respectivamente) en el correspondiente quelato de zinc (Figura I.16).



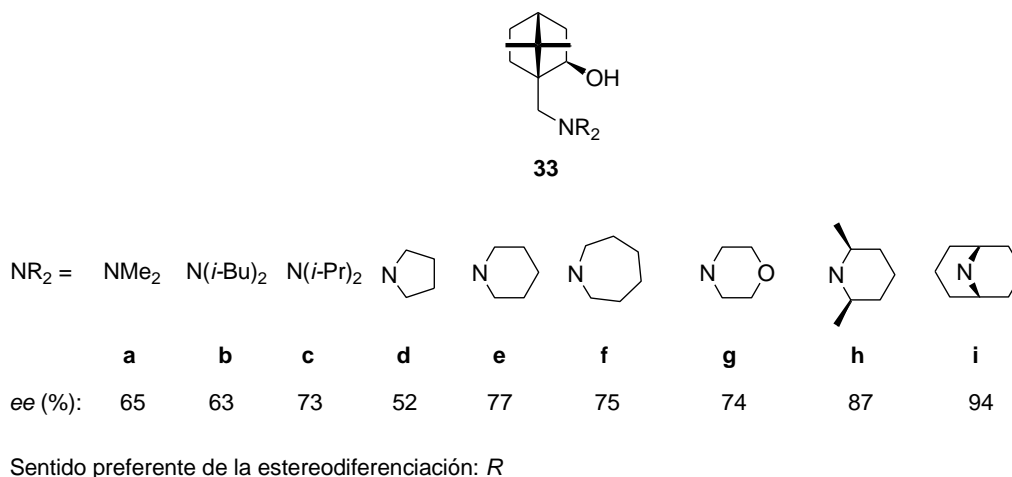
**Figura I.16:** Relación entre el tipo de ligando quiral y la flexibilidad de la especie catalítica.

Por este motivo, la rigidez del ligando juega un papel muy importante en la limitación de la libertad conformacional de tales especies catalíticas, en particular alrededor de los átomos de oxígeno y nitrógeno.



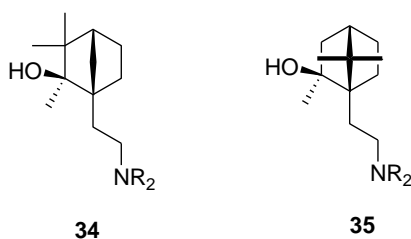
**Figura I.17:**  $\gamma$ -Amino alcohol derivado de isoborneol desarrollado por Oppolzer y col.<sup>56</sup>

El primer ejemplo de un  $\gamma$ -amino alcohol derivado del isoborneol empleado como ligando en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído fue descrito por Oppolzer en el año 1988, mostrando buena inducción asimétrica (Figura I.17).<sup>50</sup>



**Figura I.18:**  $\gamma$ -Amino alcoholes estudiados por Aoyama y col.<sup>56</sup>

Recientemente, Aoyama y col. han preparado una serie de ligandos de este tipo a partir de ácido cetopínico y han evaluado su actividad catalítica consiguiendo excesos enantioméricos que van de moderados a excelentes (Figura I.18).<sup>59</sup> Esta serie permite estudiar la influencia del impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno en la actividad catalítica.



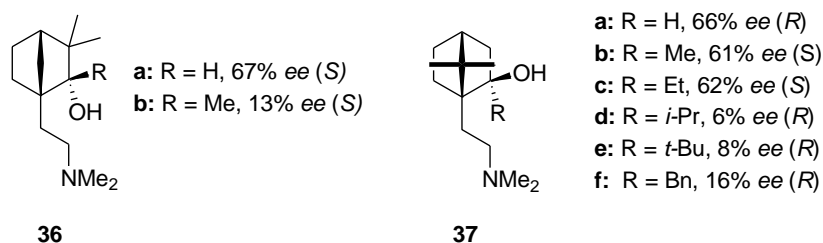
**Figura I.19:**  $\delta$ -Amino alcoholes sintetizados por Fujita y col.

Por otro lado, Fujita y col. desarrollaron una estrategia sintética para la obtención de

<sup>59</sup> Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, 4, 583.

$\delta$ -amino alcoholes *N,N*-dialquilados (Figura I.19), lo que les permitió posteriormente realizar un estudio acerca de la influencia de la sustitución alquílica en el átomo de nitrógeno, así como de la posición del grupo *gem*-dimetilo (C3 vs. C7), sobre la actividad catalítica de dichos ligandos.<sup>60</sup>

Continuando en esta línea, en nuestro grupo de trabajo se prepararon series de  $\delta$ -amino alcoholes quirales análogos a los descritos por Fujita, a partir de alcanfor o fencona, mediante una ruta sintética alternativa y sencilla que, adicionalmente, permite la variación de la sustitución y la configuración relativa del carbono hidroxílico en posición C2 del anillo norbornánico.<sup>55c-e</sup> Dichos ligandos se probaron en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, mostrando un amplio intervalo de efectividad catalítica (Figura I.20). Así, se comprobó que, en los ligandos que proceden de alcanfor, un mayor impedimento estérico, ejercido por el grupo unido al carbono hidroxílico (R, en la Figura I.20), produce una disminución brusca del *ee*.<sup>55c</sup> Otras correlaciones análogas efectuadas atañen a la disposición *exo* vs. *endo*<sup>55d</sup> del grupo hidroxilo o a la posición C3 vs. C7 del grupo *gem*-dimetilo.<sup>55e</sup>



**Figura I.20:**  $\delta$ -Amino alcoholes probados en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído por García Martínez y col.<sup>56</sup>

La posibilidad de obtener  $\beta$ -,  $\gamma$ , y  $\delta$ -amino isoborneoles ha permitido a nuestro grupo la realización de los primeros estudios sobre la influencia de la flexibilidad conformacional en la actividad catalítica.<sup>55f</sup> Todas estas correlaciones, consideradas de

<sup>60</sup> (a) Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4587. (b) Hanyu, N.; Auki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2971. (c) Hanyu, N.; Auki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127. (d) Mino, T.; Hata, S.; Ohtaka, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4837. (e) Fujita, T.; Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Synthesis* **2001**, 1846.



forma conjunta, están contribuyendo al conocimiento de cómo influyen los efectos estéricos en la actividad catalítica de estos sistemas y, por tanto, a la optimización del diseño de este tipo de herramientas quirales.<sup>61</sup>

#### I.4.2. Efectos electrónicos

Casi todos los estudios de correlación estructura-actividad catalítica realizados para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos versan sobre la influencia de los efectos estéricos de los ligandos. Sin embargo, los estudios sobre los efectos electrónicos son muy escasos y, aunque sí se han estudiado otros efectos directamente relacionados con ellos, como son la influencia del grupo de simetría ( $C_1$ ,  $C_2$  y  $C_3$ ) o de la polifuncionalización, que implican la presencia de otros grupos coordinativos en la estructura del ligando, éstos no han sido racionalizados de manera sistemática.

##### I.4.2.1. Influencia de la simetría

La presencia de un eje de simetría  $C_2$  en un ligando quiral puede reducir el número de los posibles estados de transición diastereoméricos competitivos. Debido a esto, compuestos con esta simetría deberían exhibir mejores capacidades estereodiferenciadoras que sus análogos de simetría  $C_1$ .<sup>62</sup> Por otra parte, existen ventajas adicionales en el empleo de ligandos de simetría  $C_2$ . Por ejemplo, se puede facilitar la síntesis del ligando mediante métodos como la dimerización de una unidad monomérica o la derivatización de un bloque de construcción quiral de simetría  $C_2$ . Además, los

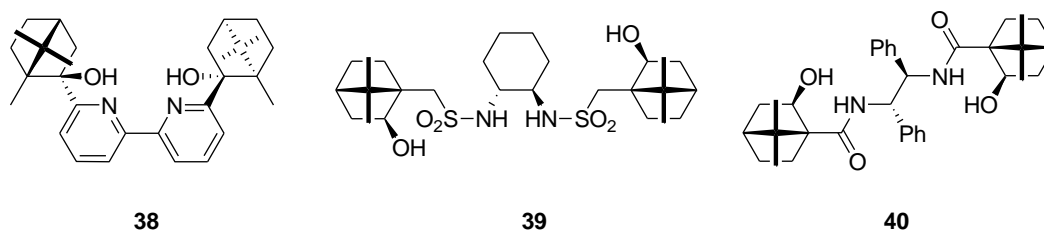
---

61 Por ejemplo ver: (a) Joshi, S. N.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1763. (b) Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319. (c) de Oliveira, L. F.; Costa, V. E. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2583. (d) Grošelj, U.; Bevk, D.; Jakše, R.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2187. (e) Tanyeli, C.; Sünbül, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039. (f) Blay, G.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1953. (g) Roudeau, R.; Gómez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388. (h) Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1409.

62 Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

espectros de RMN, tanto del ligando como de los complejos se simplifican, al igual que el análisis mecanístico y la racionalización de resultados.

Así, no es sorprendente que desde la introducción del DIOP **19** (Figura I.12), hayan emergido numerosos ligandos quirales de estas características. En el desarrollo de este tipo de ligandos destacan los nitrogenados por su alta efectividad catalítica en diferentes reacciones asimétricas, como las semicorrinas,<sup>63</sup> las bis(oxazolinas)<sup>64</sup> y las 2,2'-bipiridinas.<sup>65</sup> Algunos ejemplos de ligandos de simetría  $C_2$  derivados de alcanfor se muestran en la Figura I.21.<sup>65,66</sup>



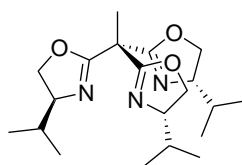
**Figura I.21:** Algunos ligandos quirales con simetría  $C_2$  basados en alcanfor.

- 63 (a) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1005. (b) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 1553. (c) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, 71, 1541. (d) Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 232.
- 64 Algunos ejemplos interesantes son: (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726. (b) Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8745. (c) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1603. (d) Guillemot, G.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8960. (e) Nishiyama, H.; Ito, J.-I. *Chem. Rec.* **2007**, 7, 159.
- 65 (a) Ito, K.; Tabuchi, S.; Katsuki, T. *Synlett* **1992**, 575. (b) Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638. (c) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2661. (d) Kwong, H.-L. Lee, W.-S.; Chiu, W.-H.; Wong, W.-T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1043. (e) Kwong, H.-L. Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3791. (f) Rios, R.; Liang, J.; Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 377. (g) Lötscher, D.; Rupprecht, S.; Stoeckli-Evans, H.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4341. (h) Wong, H. L.; Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7723. (i) Malkov, A. V.; Bella, M.; Langer, V.; Kocovský, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3047. (j) Yeung, C.-T.; Teng, P.-F.; Yeung, H.-L.; Wong, W.-T.; Kwong, H.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3859. (k) Piehler, T.; Luetzen, A. *J. Chem. Sci.* **2010**, 65, 329.
- 66 (a) Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3979. (b) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1629. (c) Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 54. (d) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1103. (e) Ramón D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 284. (f) Yus, M.; Ramón, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 2111. (g) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2054. (h) Ramón, D. J.; Yus, M. *Synlett* **2007**, 2309. (i) Forrat, V.; Ramón D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 537. (j) Forrat, V.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 65.

Entre éstos, merece destacarse la bis(hidroxisulfonamida) **39** (Figura I.21), desarrollada por Yus y col. y empleada con éxito en la adición de reactivos organozíncicos a cetonas en presencia de tetraisopropóxido de titanio.<sup>66b,d-j</sup>

La influencia de la simetría  $C_3$  está poco estudiada, en comparación con la simetría  $C_1$  o  $C_2$ . Sin embargo, este tipo de simetría es interesante por aparecer con frecuencia en enzimas, influyendo decisivamente en el reconocimiento molecular de sus sustratos.<sup>67</sup>

Un ejemplo ilustrativo es el ligando de simetría  $C_3$ , **13** (Figura I.9), utilizado con éxito por Du y col. en reacciones de alquilación de aldehídos. Gade y col. han diseñado de manera biomimética tris(oxazolinas), **41** (Figura I.22), empleadas en transesterificaciones, basándose en los centros de coordinación de muchas metaloenzimas de zinc, las cuales emplean ligandos tripodales de tris(histidina) como dadores de nitrógeno en la coordinación con el metal.<sup>68</sup>



41

**Figura I.22:** Tris(oxazolina) de Gade de diseño biomimético.

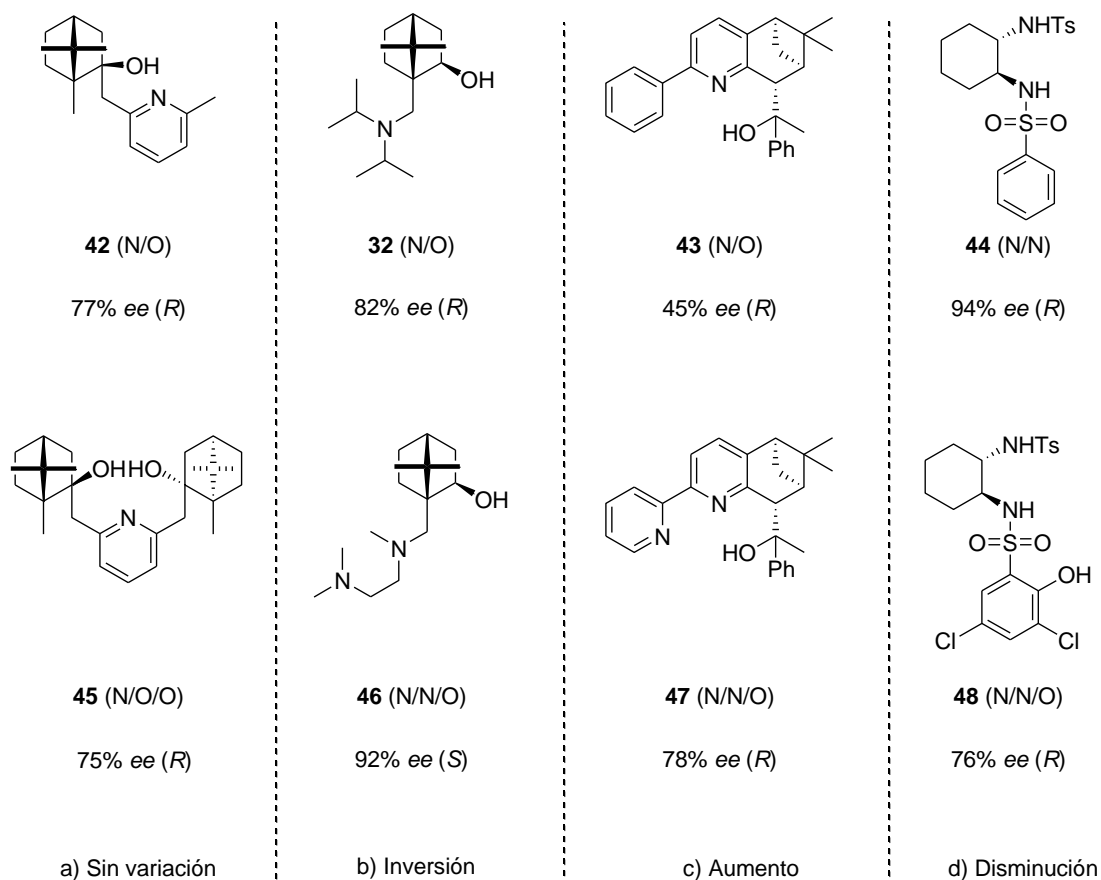
#### I.4.2.2. Influencia de la polifuncionalización

El efecto de la polifuncionalización está íntimamente relacionado con la simetría, de manera que un aumento de la funcionalización suele conseguirse a expensas de un cambio del grupo de simetría, de  $C_1$  a  $C_2$  y  $C_3$  (por ejemplo, ver ligandos piridínicos, **42** y **45**, en la Figura I.23), lo que complica la racionalización de la influencia de ambos efectos sobre la actividad catalítica, no existiendo estudios de correlación estructura-actividad catalítica que demuestren el papel individual de ambos condicionantes

<sup>67</sup> Gibson, S. E.; Castaldi, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718.

<sup>68</sup> (a) Dro, C.; Bellemin-Laponnaz, S.; Welter, R.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4479. (b) Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699.

estructurales.



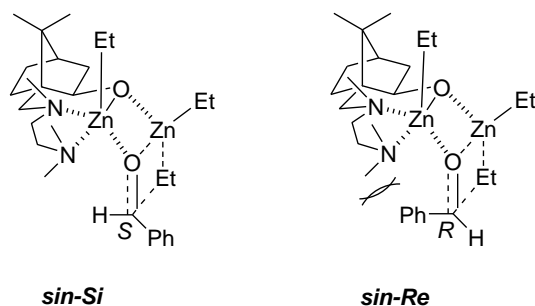
**Figura I.23:** Ligandos bidentados frente a ligandos tridentados.<sup>56</sup>

Desde que Noyori describió el DAIB, se han descrito numerosos ligandos bidentados, la mayoría del tipo N/O, y estudiado su comportamiento catalítico en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos. Por otro lado, los ligandos tridentados han sido mucho menos estudiados. Sería de esperar que un ligando tridentado confiriera mayor rigidez al quelato de zinc que un bidentado y, por tanto, incrementara la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, esto no siempre es así, siendo el papel que juega el tercer punto de coordinación más complicado y desconocido.

Así, los pocos estudios existentes de comparación entre ligandos bi- y tridentados

muestran tendencias diferentes, desde no observarse variación (caso a, Figura I.23),<sup>69</sup> hasta resultar enantioselectividades opuestas (caso b, Figura I.23),<sup>50</sup> pasando por aumento (caso c, Figura I.23)<sup>70</sup> o disminución del *ee* (caso d, Figura I.23).<sup>71</sup>

Oppolzer y col. propusieron un modelo de estados de transición para el ligando tridentado **46** (Figura I.24).<sup>50</sup> Este modelo difiere del propuesto por Noyori para el DAIB, **1**, utilizado con éxito para una gran variedad de amino alcoholes. El modelo de Oppolzer supone la existencia de especies en las que el átomo de zinc del catalizador se encuentra pentacoordinado y no tetracoordinado, lo que produce una diferencia estructural que conduce a que la pareja de estados de transición diastereoméricos más estable sea la *sin* y no la *anti*, a diferencia de lo que ocurre con el ligando bidentado **32**.



**Figura I.24:** Modelo de estados de transición propuesto por Oppolzer para zinc pentacoordinado con los anillos (6/4/4) en disposición *sin* para el ligando **46**.

El modelo de Oppolzer predice el *S* como sentido preferente de la estereodiferenciación, ya que el estado de transición *sin-Re* está inestabilizado por una interacción estérica entre el fenilo y los grupos alquilo del segundo átomo de nitrógeno (ver Figura I.24).

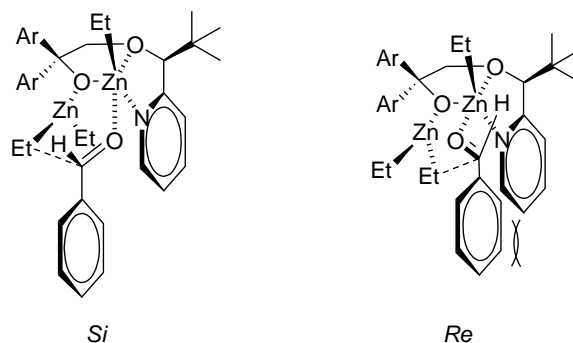
De manera análoga, Hoshino y col.<sup>39</sup> proponen, como estado de transición para el ligando tridentado **4** (Figura I.5), una especie bimetalica de zinc, en la que el átomo de zinc catalítico está también pentacoordinado, y que predice el *S* como sentido preferente

69 Le Goanvic, D.; Holler, M.; Pale, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 119.

70 Collomb, P.; Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3911.

71 Bisai, A.; Singh, P. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 598.

de la estereodiferenciación (Figura I.25).



**Figura I.25:** Modelo de estados de transición para el ligando **4** de Hoshino.

Además de estudios comparativos entre ligandos bi- y tridentados se han realizado otros estudios, como el llevado a cabo por Martens y Brunet, sobre el efecto de la polioxigenación en  $\beta$ -amino alcoholes derivados de cisteína, metionina y leucina.<sup>72</sup> Los autores observaron una inversión en el sentido de la estereodiferenciación al variar el número de oxígenos adicionales en los ligandos. A partir de estudios computacionales proponen que el mecanismo de reacción propuesto por Noyori sólo es aplicable cuando el resto oxigenado es el morfolino. Sin embargo para ciclos mayores, con más oxígenos, los cálculos computacionales no concuerdan con los datos experimentales, por lo que concluyen que deben existir otros efectos, aparte de los estéricos, que afectan a la estereoselectividad, no quedando claro en estos casos cuál es el mecanismo de la reacción.

72 (a) Kossemjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4123. (b) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossemjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323.



## **II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**



Los antecedentes anteriormente comentados reflejan el interés de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos promovida por ligandos quirales (véase apartado I.1.) y la importancia de desarrollar nuevos ligandos quirales para dicho proceso que mejoren las prestaciones de los ya establecidos (véase apartado I.3.).

En base a este interés, nos hemos propuesto como objetivo principal de esta tesis doctoral el desarrollo de nuevos ligandos quirales para la comentada reacción que, pudiendo ser altamente eficaces, fueran también sostenibles económicamente desde el punto de vista de su obtención.

La importancia de los aminoisoborneoles derivados de alcanfor como ligandos quirales en este proceso asimétrico (véase el apartado I.3.2), unido al precedente descrito por Noyori sobre el uso de 10-amino-10-oxoisoborneoles fácilmente obtenibles a partir de ácido cetopínico (ver apartado I.3.1), nos llevó a plantearnos la posibilidad de optimizar el diseño de estos 10-amino-10-oxoisoborneoles, con objeto de mejorar su moderada eficiencia catalítica y conseguir, de esta forma, que dicha tipología estructural pudiera servir al objetivo planteado.

Para desarrollar dicha optimización resultan imprescindibles los estudios de correlación estructura-actividad catalítica en 10-amino-10-oxoisoborneoles, hasta ahora inéditos. Por otro lado, estos estudios deben ser comparados con los relativos a los de los 10-aminoisoborneoles relacionados estructuralmente, que ya han sido iniciados por varios autores (ver apartado I.4), aunque con sorprendente escasez de información sobre la influencia de los efectos electrónicos (p.e. influencia de la polifuncionalización), en comparación con la de los estéricos (véase el apartado I.4). Por ello, nos hemos planteado los siguientes subobjetivos:

1. Completar el estudio de la influencia de los efectos electrónicos y estéricos, derivados de la variación en el grado de funcionalización (ligandos N/O vs. ligandos N/O/O y N/N/O) y grupo de simetría ( $C_1$  vs.  $C_2$  y  $C_3$ ), en la actividad catalítica de 10-aminoisoborneoles.

2. Estudiar la influencia de la variación del grupo funcional (amido vs. amino) en la actividad catalítica (10-amino vs. 10-amino-10-oxoisoborneoles).

3. Diseñar 10-amino-10-oxoisoborneoles altamente efectivos, que puedan ser utilizados como ligandos económicamente sostenibles.

En base a estos subobjetivos, el plan de trabajo planteado para su consecución se desarrolla en las siguientes actividades: (1) *síntesis* de nuevos ligandos norbornánicos derivados de ácido cetopínico con las estructuras adecuadas a los objetivos que se pretende alcanzar (*vide supra*), (2) *evaluación de la actividad catalítica* de dichos ligandos, (3) *establecimiento de correlaciones estructura-actividad catalítica* y, (4) *diseño optimizado de ligandos*.

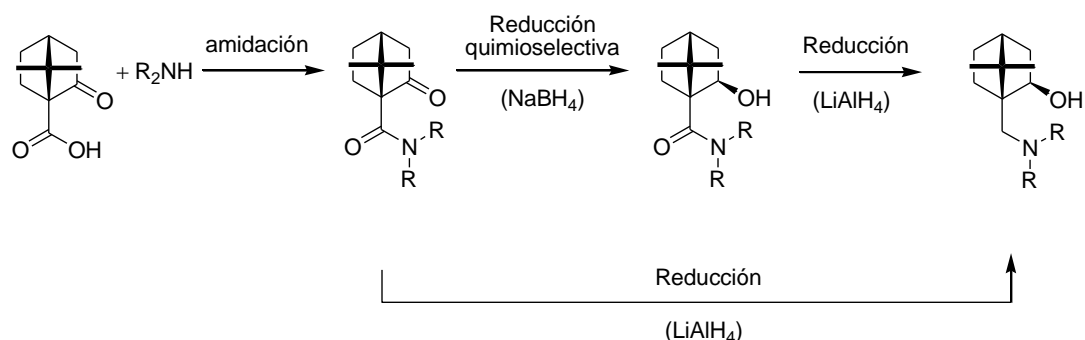
## II.1. Síntesis de ligandos derivados de ácido (1*S*)-cetopínico objeto de estudio: 10-aminoisoborneoles y 10-amino-10-oxoisoborneoles de simetría $C_1$ , $C_2$ y $C_3$

La síntesis de los ligandos de simetría  $C_1$  puede desarrollarse fácilmente y en serie a partir de ácido (1*S*)-cetopínico comercial (Esquema II.1). Así, la acilación estándar de distintas aminas secundarias de tipo  $R_2NH$  ( $R$  = alquilo), utilizando carbodiimida como activante, debe conducir a las correspondientes cetopinamidas. Seguidamente, la reducción estereocontrolada con  $LiAlH_4$  deberá conducir a los correspondientes 10-aminoisoborneoles (ligandos N/O de tipo amino alcohol), mientras que la reducción de dichas cetoamidas con  $NaBH_4$  deberá conducir de forma estereocontrolada a los correspondientes 10-amino-10-oxoisoborneoles (ligandos O/O de tipo hidroxiamida).

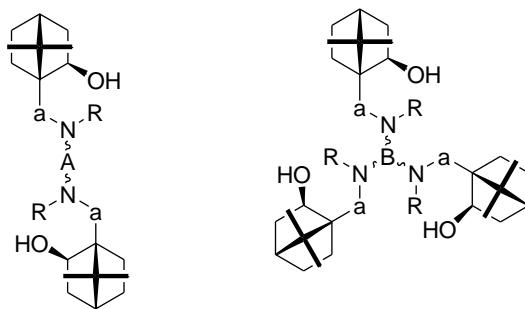
La utilización de aminas secundarias heterofuncionalizadas, como morfolina (ya estudiada por Aoyama en el caso del correspondiente 10-aminoisoborneol) (véase **33g** en la Figura I.18 en el apartado I.4.1.2) o 4-metilpiperazina, permitiría estudiar la presencia de otros grupos funcionales coordinativos en el correspondiente ligando (oxígeno extra en el caso de la morfolina, nitrógeno extra en el caso de la 4-metilpiperazina).

La sustitución, en ruta sintética del Esquema II.1, de las aminas secundarias  $R_2NH$  por diaminas secundarias simétricas del tipo  $(RNH)_2A$ , donde  $A$  es un espaciador alquílico simétrico, o por triaminas secundarias simétricas del tipo  $(RNH)_3B$ , donde  $B$

es un espaciador alquílico simétrico, permitirá la obtención de los correspondientes ligandos de simetría  $C_2$  y  $C_3$  (Figura II.1).



**Esquema II.1:** Procedimiento estándar para la preparación de los ligandos derivados de ácido (1*S*)-cetopínico objeto de estudio (R = alquilo).



**Figura II.1.** Ligandos de simetría  $C_2$  y  $C_3$ . A y B espaciadores alquílicos simétricos; a = CO o  $\text{CH}_2$ . R = alquilo.

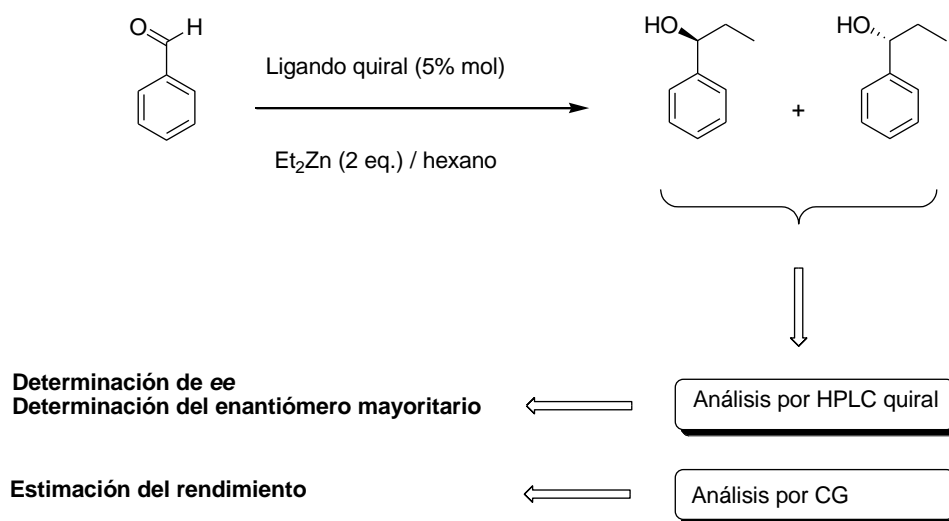
No se descarta el empleo de aminas primarias o con elementos quirales adicionales (por ejemplo *cis*-1,2-ciclohexanodiamina o *trans*-1,2-ciclohexanodiamina).

## II.2. Evaluación de la actividad catalítica

Los ligandos quirales obtenidos se probarán como catalizadores en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído (Esquema II.2), en condiciones estándar, con objeto de poder establecer posteriores comparaciones. La actividad catalítica de los ligandos se medirá en términos del grado de estereodiferenciación conseguido (*ee* alcanzado), del sentido de dicha estereodiferenciación (configuración del enantiómero mayoritario

obtenido) y del rendimiento químico alcanzado. La determinación del *ee* y de la configuración del enantiómero mayoritario puede realizarse fácilmente mediante análisis por HPLC quiral, mientras que la determinación del rendimiento puede realizarse por CG; dicha técnica permite una estimación bastante precisa del rendimiento químico del proceso, lo que posibilita llevar a cabo las pruebas catalíticas con gasto mínimo de ligando quiral.

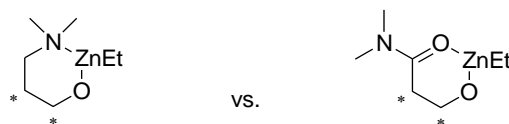
No se descartan posibles optimizaciones para las condiciones de la reacción test (otros disolventes, temperaturas, etc.); así como la posible utilización de otros cocatalizadores metálicos, como el  $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$  o el BuLi. Tampoco se descarta el probar dichos ligandos para la etilación de otros aldehídos.



**Esquema II.2:** Esquema de la metodología estándar para la evaluación de la actividad catalítica de los ligandos obtenidos.

### II.3. Establecimiento de correlaciones estructura-actividad catalítica

Se intentarán establecer correlaciones empíricas estructura-actividad catalítica sencillas para aquellos ligandos que se encuentren relacionados estructuralmente. Dichas correlaciones permitirán conocer la influencia que ejercen, en la actividad catalítica del mismo, los factores estéricos y electrónicos (grupo de simetría y polifuncionalización), o el tipo de agrupación funcional presente en el ligando.



**Figura II.2:** Modelo de quelatos catalíticos para 10-aminoisoborneoles y 10-amino-10-oxoisoborneoles.

La actividad catalítica de los 10-aminoisoborneoles se intentará racionalizar en base a los modelos de catalizador (Figura II.2) y estados de transición controladores del proceso propuestos por Noyori para el DAIB, **1**, (véase el apartado I.2), y que han sido utilizados previamente con éxito para otros 10-aminoisoborneoles (véase el apartado I.4).

La actividad catalítica de los 10-amino-10-oxoisoborneoles se intentará racionalizar en base al modelo de catalizador propuesto por Oppolzer para el 10-amino-10-oxoisoborneol **15** (véase la Figura II.2 y el apartado I.3.1.), donde el grupo amino de éste (nitrógeno coordinativo), ha sido sustituido por un grupo amido terciario (oxígeno coordinativo) (véase **17** en la Figura I.11 del apartado I.3.1.).

Por último, la actividad catalítica de los ligandos polifuncionalizados se intentará racionalizar en base a catalizadores que propongan un índice de coordinación superior del átomo de zinc (por ejemplo pentacoordinación), en el sentido de lo propuesto por Oppolzer en un caso previo (véase Figura I.24, apartado I.4.2.2.).

## II.4. Diseño optimizado de ligandos

Con la información obtenida en el apartado anterior, se diseñarán nuevos 10-amino-10-oxoisoborneoles con estructuras óptimas para conseguir una alta eficiencia catalítica. Estos nuevos ligandos serán obtenidos y probados mediante procedimientos análogos a los descritos en los apartado II.1 y II.2.



### **III. RESULTADOS**

### **III.1. N/N/O versus N/O/O and N/O amino isoborneols in the enantioselective ethylation of benzaldehyde**

*(Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 269)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.01.012](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.01.012)



### **III.2. Polyoxygenated ketopinic acid-derived $\gamma$ -amino alcohols in the enantioselective diethylzinc addition to benzaldehyde**

(*Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2655)

[doi:10.1016/j.tetasy.2009.11.010](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.11.010)

### **III.3. Hydroxyamide-catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde in absence of titanium**

(*Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 646)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.025)

### **III.4. Hydroxyamides versus amino alcohols in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde**

*(Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2003)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.08.008](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.08.008)

**III.5. Ketopinic acid derived bis(hydroxyamides) as cheap chiral ligands for the enantioselective ethylation of aromatic aldehydes**

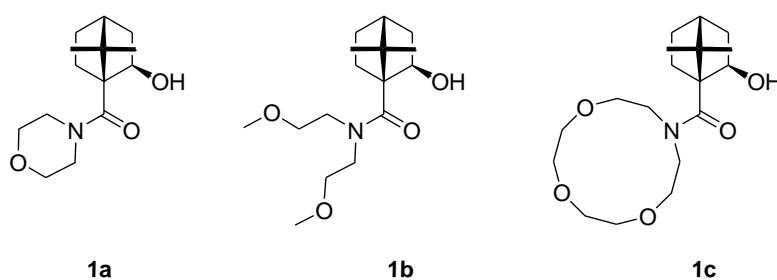
*(Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 9, 1717)

[doi:10.1002/ejoc.200901391](https://doi.org/10.1002/ejoc.200901391)

### **III.6. Resultados adicionales**

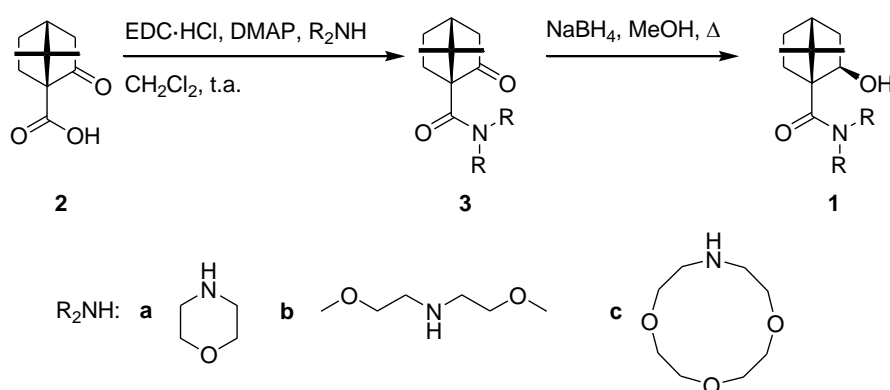
### III.6.1. Extensión del estudio de los efectos electrónicos en ligandos polifuncionales

En el apartado III.2. se ha puesto de manifiesto la influencia que la polioxigenación del resto amínico produce en la actividad catalítica de los 10-aminoisoborneoles. Con objeto de estudiar la posible extensión de esta influencia en 10-amino-10-oxoisoborneoles, se han sintetizado las hidroxiamidas **1a-1c** (Figura III.1), relacionadas estructuralmente con los mencionados amino alcoholes polioxigenados estudiados en el apartado III.2.



**Figura III.1:** Hidroxiamidas polioxigenadas.

Las hidroxiamidas **1a-1c** se han obtenido a partir de ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) según la ruta sintética descrita en el Esquema III.1. La preparación de las cetoamidas



**Esquema III.1:** Síntesis de ligandos polioxigenados **1a-1c**.

intermedias **3**, mediante activación con EDC·HCl / DMAP,<sup>1</sup> se encuentra descrita en el apartado III.2. La reducción quimio y estereoselectiva del grupo carbonilo cetónico de **3** con NaBH<sub>4</sub> / MeOH, según el procedimiento habitual descrito en esta memoria para la obtención de otras hidroxiamidas análogas (véase apartado III.5.4), conduce a los ligandos **1a-1c** con buenos rendimientos globales (75-82%) y diastereoselectividades cercanas al 100%. La actividad catalítica de los nuevos ligandos oxigenados se evaluó en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, obteniéndose los resultados mostrados en la Tabla III.1.

**Tabla III.1:** Actividad de los ligandos **1a-1c** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Entrada	Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		
		Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	Configuración
1	<b>1a</b>	94	82	<i>R</i>
2	<b>1b</b>	98	78	<i>R</i>
3	<b>1c</b>	98	78	<i>R</i>

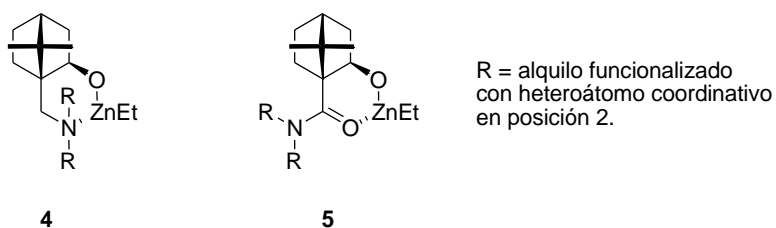
<sup>a</sup> Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/2/0.05. 1 mL adicional de hexano, 5 h, t.a. <sup>b</sup> Determinado mediante CG. <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

Como puede observarse en la Tabla III.1, no se aprecia variación en la actividad catalítica de las hidroxiamidas **1a-1c** por influencia del distinto grado de polioxigenación en el resto amínico, a diferencia de lo que ocurría para los  $\gamma$ -amino alcoholes relacionados estructuralmente (véase apartado III.2).

Esta diferencia de comportamiento puede explicarse en función de los modelos de catalizador utilizados en esta memoria, tanto para 10-aminoisoborneoles, como para 10-amino-10-oxoisoborneoles (ver respectivamente los quelatos de zinc **4** y **5** representados

1 La DMAP no sólo actúa como base, liberando a la carbodiimida de su hidrocloreto, sino también como catalizador del proceso. Así, cuando se sustituye la DMAP por trietilamina (más barata) la reacción ocurre más lentamente.

en la Figura III.2), lo que viene a avalar la validez de dichos modelos.



**Figura III.2:** Distinta localización de los heteroátomos coordinativos adicionales que porta el resto amínico, respecto a las posiciones catalíticas, en los catalizadores **4** y **5**.

Así, para los catalizadores derivados de 10-aminoisoborneol, **4**, la quelatación del alcóxido de zinc por el átomo de nitrógeno posibilita el acercamiento de los átomos de oxígeno que porta el resto amínico a las posiciones donde se produce la activación catalítica (enlace Zn-O), mientras que, en los catalizadores derivados de 10-amino-10-oxoisoborneol, **5**, al efectuarse la quelatación del zinc a través del grupo carbonilo, se aleja al resto amínico de dichas posiciones, haciéndose nula la influencia de los grupos funcionales adicionales (en este caso átomos de oxígeno) que pueda portar dicho resto.

### III.6.2. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) de simetría pseudo- $C_2$

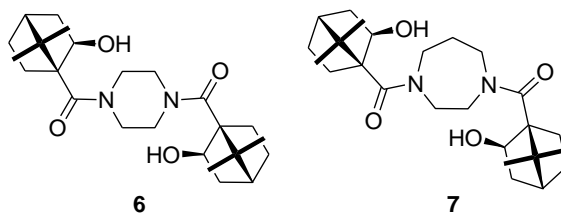
Hasta el momento, el mejor diseño para un ligando quiral basado en hidroxiamida corresponde a la bis(hidroxiamida) **6** (Figura III.3), de simetría  $C_2$ , con la que se consigue un 90% de *ee* y 97% de rendimiento para etilación enantioselectiva de benzaldehído (ver apartado III.5). Desgraciadamente, si se incluye el factor velocidad de reacción, la eficacia de este ligando basado en hidroxiamida se encuentra bastante alejada de la de ciertos amino alcoholes análogos. Así, como ejemplo, el TOF<sub>x*ee*</sub> de **6** es 0.57 veces el del (–)-MIB de Nugent (ver la Tabla 5 en el apartado III.5.2).

La velocidad de la reacción catalítica podría aumentarse diseñando nuevas estructuras para el ligando quiral que condujeran a estados de transición controlantes del proceso catalítico de menor energía. En este sentido, y puesto que la actividad catalítica de **6** ha sido explicada sobre la hipótesis de la formación de un quelato dialcoxídico de



zinc, en el que el metal se sitúa en una posición centrada en la estructura catalítica, obligando al resto de piperazina a adoptar una conformación de pseudo-bote de alta energía (ver **14** en la Figura 8 del apartado III.3), el uso de espaciadores diamínicos más flexibles debería conducir a quelatos catalíticos y estados de transición menos impedidos y, por tanto, de menor energía, lo que se traduciría en un aumento de la velocidad de reacción. De esta manera se aumentaría el término TOF de la ecuación  $\text{TOF}_{ee}$ , mejorándose así la eficacia del catalizador, siempre y cuando el *ee* se mantuviera o aumentase. Sin embargo, no disponemos de datos para predecir cómo afecta la comentada variación estructural al *ee*.

Lo que sí sabemos hasta ahora es que, para conseguir una buena actividad catalítica en bis(hidroxiamidas), el espaciador diamínico deber estar suficientemente restringido desde el punto de vista conformacional (espaciador basado en diamina simétrica cíclica) y no debe separar a los dos restos amídicos a una distancia superior a la de dos átomos de carbono, espaciador basado en 1,2-etanodiamina (ver apartado III.5). Teniendo en cuenta estos requisitos estructurales, homopiperazina (1,4-diazepano) podría ser un buen sustituto de piperazina como espaciador diamínico en bis(hidroxiamidas) (comparar **7** vs. **6** en la Figura III.3), con objeto de conseguir un aumento de velocidad de reacción por su mayor flexibilidad. Sin embargo, el uso de este espaciador podría presentar un efecto negativo en cuanto a la enantioselectividad, ya que hará perder al correspondiente quelato catalítico la, en principio ventajosa, simetría  $C_2$  (ver apartado III.5), doblando el número de estados de transición diastereoméricos posibles implicados en el proceso.



**Figura III.3:** Ligandos quirales derivados de ácido (1*S*)-cetopínico basados en bis(hidroxiamida).

La síntesis del ligando **7** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento estándar descrito

en el Esquema 3 del apartado III.5, utilizando homopiperazina comercial como diamina simétrica de partida (75% de rendimiento para la etapa de amidación y 98% de rendimiento, con diastereoselectividad cercana al 100%, para la etapa de reducción, ver datos experimentales en el apartado III.6.4.).

La evaluación de la actividad catalítica del ligando **7** se muestra en la Tabla III.2, que incluye, como término de comparación, el dato previo referente a la etilación de benzaldehído mediante el uso del ligando **6**.

**Tabla III.2:** Actividad catalítica de **7** en etilación enantioselectiva de varios aldehídos.

Entrada	Aldehído	L <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> Zn <sup>b</sup> (eq.)	t (h)	Alcohol	
					Rto. (%) <sup>c</sup>	ee (%) <sup>d</sup>
1	Benzaldehído <sup>e</sup>	<b>6</b>	2.0	4	91	88 (R)
2	Benzaldehído	<b>7</b>	1.1	1	98	93 (R)
3	Benzaldehído	<b>7</b>	1.1	0.5	96	93 (R)
4	Benzaldehído	<b>7<sup>f</sup></b>	1.1	2	93	90 (R)
5	2-Clorobenzaldehído	<b>7</b>	1.1	1	91	92 (R)
6	4-Clorobenzaldehído	<b>7</b>	1.1	1	94	93 (R)
7	2-Metilbenzalaldehído	<b>7</b>	1.1	1	83	92 (R)
8	4-Metilbenzalaldehído	<b>7</b>	1.1	1	81	92 (R)
9	2-Metoxibenzaldehído	<b>7</b>	1.1	1	97	92 (R)
10	4-Metoxibenzaldehído	<b>7</b>	1.1	1	68	92 (R)
11	<i>trans</i> -Cinnamalaldehído	<b>7</b>	1.1	2	97	74 (R)
12	Hexanal	<b>7</b>	1.1	2	85	74 (R) <sup>g</sup>
13	Ciclohexanocarbalaldehído	<b>7</b>	1.1	2	63	80 (R) <sup>g</sup>

<sup>a</sup> 2% equivalentes de ligando respecto del aldehído. <sup>b</sup> Et<sub>2</sub>Zn 1.0 M en hexano. No se empleó disolvente adicional. <sup>c</sup> Determinado por CG. <sup>d</sup> Determinado por HPLC quiral (Chiralpak IC o IA). <sup>e</sup> Ver sección III.5.

<sup>f</sup> 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído. <sup>g</sup> Determinado por evaluación cromatográfica de los correspondientes benzoatos.

De acuerdo con nuestra previsión, la utilización de **7** permite la etilación enantioselectiva de benzaldehído de forma más rápida que **6** (1 h vs. 4 h, ver entradas 1

y 2 de la Tabla III.2) y, a pesar de la comentada pérdida de simetría  $C_2$ , con mayor eficiencia (98% vs. 91% de rendimiento, y 93% vs. 88% de *ee*). Además, esta mayor actividad se consigue empleando tan sólo un ligero exceso de dietilzinc (1.1 equivalentes vs. 2.0 equivalentes, ver entradas 1 y 2 en la Tabla III.2),<sup>2</sup> siendo muy destacable el hecho de poder rebajar la carga catalítica a niveles de 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído, manteniéndose la actividad catalítica, con el coste de aumentar el tiempo de reacción (comparar las entradas 2 y 4 de la Tabla III.2).

La actividad, al pasar de ligando basado en piperazina a ligando basado en homopiperazina, se sigue manteniendo cuando se ensayan otros aldehídos distintos de benzaldehído, destacándose sustancialmente la mejora en el caso de los aldehídos alifáticos, para los que se obtenían pobres resultados mediante el uso de **6** (comparar los resultados de la Tabla III.2 con los de la Tabla 4 del apartado III.5).

**Tabla III.3:** Eficiencia de los ligandos **6**, **7** y MIB en la etilación de benzaldehído.<sup>a</sup>

Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	TOF <sub>xee</sub>	TOF <sub>xee</sub> relativo
	Rto. (%) <sup>b</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>c</sup>				
<b>7</b>	71	92 ( <i>R</i> )	142	284	26128	0.72
<b>6</b>	50	88 ( <i>R</i> )	100	200	17600	0.49
<b>MIB</b>	98	92 ( <i>R</i> )	196	392	36064	1.00

<sup>a</sup> Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/1.1/0.005. 0.5 h, t.a. <sup>b</sup> Determinado por CG. <sup>c</sup> Determinado por HPLC quiral (Chiralpack IC).

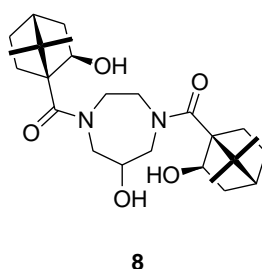
Por tanto, el uso de homopiperazina como espaciador en bis(hidroxiamidas) conduce a un aumento de la actividad catalítica tanto en lo referente a la velocidad del proceso como a la enantioselectividad conseguida. Para cuantificar conjuntamente ambas variables, velocidad y *ee*, calculamos el TOF<sub>xee</sub> de los ligandos **6** y **7**, en comparación con el MIB de Nugent en las nuevas condiciones de reacción (1.1. equivalentes de

2 El sentido de la estereodiferenciación (*R* en todos los casos) puede explicarse en base a la formación de un estado de transición pro-*R* favorecido análogo al propuesto para el ligando **6** (ver **20** en la Figura 7 del apartado III.5.2).

dietilzinc y sin uso de disolvente adicional). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla III.3 e indican un aumento sustancial de efectividad catalítica del ligando **7** cuando se compara con **6** (TOF<sub>xee</sub> aumenta un 47% al pasar de un ligando a otro), y con MIB (TOF<sub>xee</sub> alcanza un valor de 0.72 veces el exhibido por MIB).

La alta actividad catalítica conseguida con el ligando de simetría pseudo- $C_2$ , **7**, nos llevó a plantearnos el posible diseño de catalizadores reutilizables basados en este ligando, tomando como ventaja su simetría pseudo- $C_2$ , proporcionada por el resto de homopiperazina. Así, en dicho catalizador reutilizable, el ligando **7** estaría anclado a una posible matriz sólida (polímero o nanopartícula) a través de la posición C6 del resto de homopiperazina, manteniendo así la efectiva simetría pseudo- $C_2$  en el quelato catalítico de zinc.

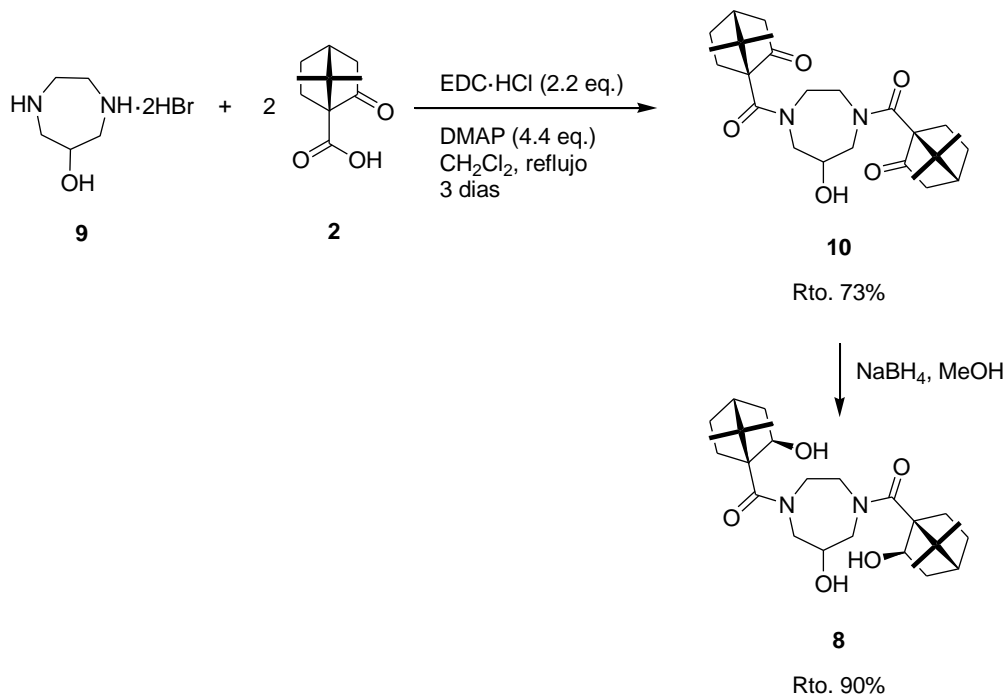
El anclaje a la matriz sólida podría realizarse a través de un heteroátomo aportado por algún grupo funcional reactivo (hidroxilo, amino, etc.), que estaría a su vez unido de alguna manera (directa o indirectamente a través de una cadena hidrocarbonada) a la posición C6 de la homopiperazina. Este resto adicional funcionalizado, localizado en la homopiperazina, no debería modificar la actividad catalítica del ligando **7**, tal y como se ha demostrado al estudiar la influencia que la presencia de heteroátomos adicionales localizados en el resto amínico de 10-amino-10-oxoisoborneoles tiene en la actividad catalítica de estos ligandos (ver apartados III.4 y III.6.1).



**Figura III.4:** Ligando de simetría pseudo- $C_2$  basado en **7** con grupo funcional adicional para el anclaje.

En base a esta idea, diseñamos el ligando **8** (Figura III.4), como una variación

estructural adecuada y sintéticamente factible del ligando **7**, para permitir su anclaje a una matriz sólida (por ejemplo una resina de Merrifield)<sup>3</sup> a través del grupo hidroxilo adicional localizado en el espaciador diamínico.



**Esquema III.2:** Síntesis de ligando **8**.

La síntesis del ligando **8**, que requiere la previa preparación de 1,4-diazepan-6-ol,<sup>4</sup> se encuentra descrita en el Esquema III.2, y consiste en una ligera variación del procedimiento habitual para la obtención de bis(hidroxiamidas) (ver Esquema 3 del apartado III.5) al utilizar el bis(hidrobromuro) de la amina como sustrato de partida en vez de la correspondiente amina libre.<sup>5</sup> Los rendimientos para las etapas clave de amidación y reducción en la preparación de **8** son análogos a los obtenidos para otras

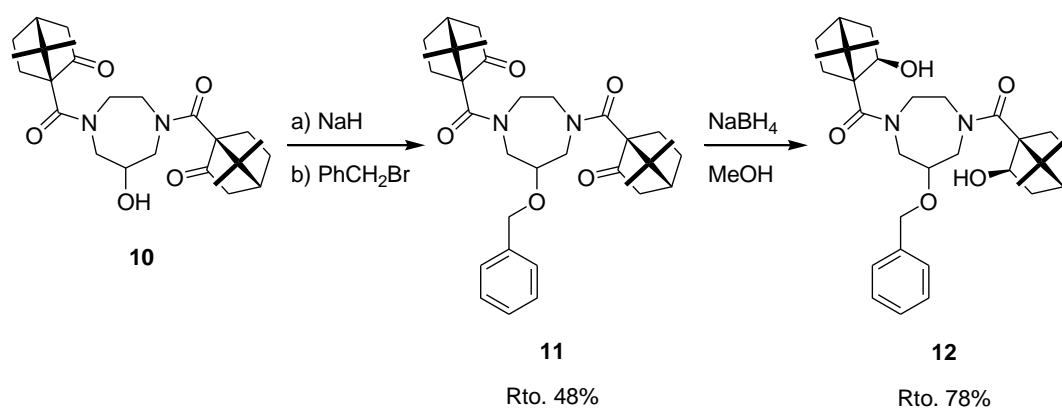
3 (a) Kelsen, V.; Pierrat, P.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10693. (b) Chen, C.-A.; Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Polymer* **2008**, 49, 1512. (c) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 418.

4 Romba, J.; Kuppert, D.; Morgenstern, B.; Neis, C.; Steinhäuser, S.; Weyhermüller, T.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314, y referencias allí citadas.

5 Al ser la reacción en medio básico se pueden ahorrar pasos sintéticos empleando el hidrobromuro y mayor cantidad de base (DMAP).

bis(hidroxiamidas), manteniéndose la diastereoselectividad cercana al 100% en la etapa de reducción.

Una vez sintetizado el ligando **8**, procedimos a la preparación del ligando *O*-bencilado **12**, mediante un proceso de eterificación, como modelo previo de procedimiento sintético para el anclaje de **8** a matrices sólidas del tipo de las resinas de Merrifield, así como modelo para observar la influencia que la introducción de un resto bencilo pueda tener en la actividad catalítica. La *O*-bencilación de **8** se llevo a cabo en el intermedio **10** para evitar posibles problemas de polialquilación en el caso de haber utilizado directamente **8**, tal y como se muestra en el Esquema III.3.<sup>6</sup>



**Esquema III.3:** Síntesis de **12**.

La actividad catalítica del ligando **12**, en etilación enantioselectiva de benzaldehído, resultó análoga a la del ligando **7** (compárense las entradas 1-5 en la Tabla III.4), lo que demuestra la validez de la aproximación sintética anteriormente expuesta para la generación de ligandos reutilizables de tipo bis(hidroxiamida) basados en 1,4-diazepan-6-ol.

En este punto hay que mencionar la actividad catalítica del ligando trihidroxilado **8**, que también resulta extremadamente parecida a la del ligando **7**, a pesar del grupo hidroxilo adicional, que podría interferir generando quelatos de zinc catalíticos competitivos (comparar entradas 1 con 2 y 3 en la Tabla III.4). Este resultado demuestra la baja

<sup>6</sup> Se intentó mejorar el rendimiento de la reacción de *O*-bencilación empleando exceso de NaH, pero los resultados fueron peores, ya que se obtiene mayor cantidad de productos secundarios.

influencia de la funcionalización de la posición 6 de la homopiperazina en la actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) basadas en ella y, por tanto, la ventaja de su utilización para el diseño de catalizadores reutilizables.

**Tabla III.4:** Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos **7**, **8** y **12** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Entrada	Ligando	t (h)	1-Fenilpropan-1-ol	
			Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>7</b>	1	98	93 ( <i>R</i> )
2	<b>8</b>	2	84	87 ( <i>R</i> )
3	<b>8</b>	5	99	90 ( <i>R</i> )
4	<b>12</b>	1	97	93 ( <i>R</i> )
5	<b>12</b>	2	>99	93 ( <i>R</i> )

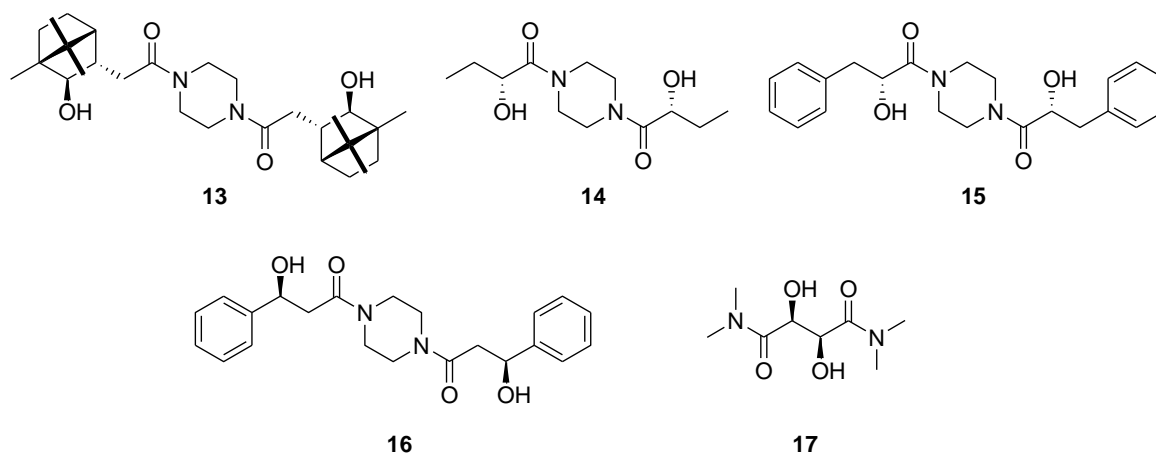
<sup>a</sup> Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/1.1/0.02. t.a. <sup>b</sup> Determinado mediante CG. <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

### III.6.3. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) quirales basadas en ácidos distintos del cetopínico

Hasta este momento, todos los estudios recogidos en esta memoria respecto a la actividad catalítica de hidroxiamidas quirales en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, se han restringido a isoborneoles derivados del ácido cetopínico (ver apartados III.3, III.4, III.5, III.6.1 y III.6.2), estudiándose, mediante variaciones estructurales aportadas por el resto amínico, la influencia del grupo de simetría de ligando ( $C_1$  vs.  $C_2$  y  $C_3$ , ver apartados III.3 y III.4), la presencia de grupos coordinativos adicionales (ver apartados III.4 y III.6.1), la presencia de centros estereogénicos adicionales (ver apartado III.5) o el grado de separación entre los restos quirales aportados por el ácido cetopínico (ver apartado III.5).

A pesar de la bondad estereodiferenciadora que se espera de los ligandos quirales derivados de alcanfor (ver apartado I.3.2.), pensamos que sería interesante estudiar

cómo influye el uso de otros restos hidroxiaácido, distintos del hasta ahora estudiado, en la actividad catalítica de las hidroxiamidas quirales (influencia de la flexibilidad conformacional de dichos restos, distinta disposición relativa de los grupos funcionales hidroxilo y ácido carboxílico, etc.). Para llevar a cabo este estudio se ha elegido la pequeña batería de bis(hidroxiamidas) basadas en piperazina **13-16** representadas en la Figura III.5. Estas hidroxiamidas pueden compararse con la bis(hidroxiamida) **6** (Figura III.3), derivada de ácido cetopínico, con la que hemos obtenido excelentes resultados en cuanto a actividad catalítica. En este estudio se ha incluido también la bis(hidroxiamida) comercial **17**, en la que es un resto de bis(hidroxiácido) quiral el que actúa como espaciador.



**Figura III.5:** Bis(hidroxiamidas) basadas en ácidos quirales distintos del (1*S*)-cetopínico.

Las bis(hidroxiamidas) **13-16** pueden obtenerse fácilmente mediante amidación estándar del correspondiente hidroxiaácido con piperazina, utilizando activación mediante empleo de EDC. En el caso de las amidas **14** y **15**, con centros estereogénicos lábiles, se ha empleado 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como aditivo en el proceso de amidación, con objeto de evitar la posible epimerización de dichos centros.<sup>7</sup> Los

<sup>7</sup> El HOBt se emplea para evitar la racemización y mejorar el rendimiento en la síntesis de péptidos. Reacciona, formando ésteres, con grupos acilo activados (por ejemplo el ácido carboxílico y la



rendimientos químicos en la obtención de las amidas **14-16** han sido bajos o moderados (20-82%, ver apartado III.6.4.2), probablemente como consecuencia de la baja eficacia en las etapas de extracción, debida a la alta solubilidad en agua de estos ligandos.

**Tabla III.5:** Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos **6** y **13-17** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Entrada	Ligando	t (h)	1-Fenilpropan-1-ol	
			Rto. <sup>b</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	<b>6</b>	5	97	90 ( <i>R</i> )
2	<b>13</b>	5	96	0
3	<b>14</b>	5	45	54 ( <i>R</i> )
4	<b>14</b>	24	96	62 ( <i>R</i> )
5	<b>15</b>	5	60	50 ( <i>R</i> )
6	<b>15</b>	24	98	60 ( <i>R</i> )
7	<b>16</b>	5	24	2 ( <i>R</i> )
8	<b>16</b>	24	61	14 ( <i>R</i> )
9	<b>17</b>	5	40	60 ( <i>S</i> )
10	<b>17</b>	24	85	58 ( <i>S</i> )

<sup>a</sup> Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/2/0.05. 1mL adicional de hexano, 5 h, t.a.

<sup>b</sup> Determinado mediante CG. <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

La Tabla III.5 muestra la evaluación de la actividad catalítica de estas bis(hidroxiamidas) **13-17** en comparación con la previamente estudiada **6**. Como puede observarse, la comparación entre las bis( $\beta$ -hidroxiamidas) **6** y **16** (entradas 1, 7 y 8) muestra que la sustitución del resto derivado de ácido cetopínico en **6** por el resto derivado de ácido 3-fenil-3-hidroxipropiónico en **16** conduce a una pérdida sustancial de actividad catalítica. Esto puede ser explicado en base a la mayor flexibilidad conformacional del correspondiente quelato catalítico, de seis eslabones, de **16** respecto

---

carbodiimida), que reaccionan a temperatura ambiente con la amina para formar la amida: Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.

al de **6** (nótese que en el caso de **6** la disposición relativa de los grupos hidroxilo y carbonilo se mantiene fija en una estructura norbornánica con dos zonas, *exo* y *endo*, bien diferenciadas desde el punto de vista topológico). Además la diferenciación estérica producida por el norbornano es mucho mayor que la producida por el fenilo, siendo dicha diferenciación un factor muy importante en la actividad catalítica de los ligandos (ver apartado I.4.1.1.).

Por otro lado, la aproximación de los grupos hidroxilo, al pasar de la bis( $\beta$ -hidroxiamida) **16** a las bis( $\alpha$ -hidroxiamidas) **14** y **15**, mejora sustancialmente la actividad catalítica (comparar entradas 3-8 en la Tabla III.5). Esto estaría de acuerdo con la formación de metalaciclos de cinco eslabones, en lugar de seis eslabones, con menor flexibilidad conformacional y, por tanto, mayor capacidad de estereodiferenciación (véase Figura I.16 en el apartado I.4.1.2).

Estos metalaciclos de cinco eslabones también podrían generarse en el caso de la bis( $\alpha$ -hidroxiamida) **17** que, a pesar de su diferente tipología estructural, conduce a actividades catalíticas muy parecidas a las mostradas por las bis( $\alpha$ -hidroxiamidas) **14** y **15** (comparar las entradas 3-6, 9 y 10 en la Tabla III.5).

La bis( $\gamma$ -hidroxiamida) **13** promueve la adición con alto rendimiento pero nula enantioselectividad (ver entrada 2 en la Tabla III.5). Esto puede ser explicado mediante la formación de un metalaciclo de siete eslabones, más flexible y por tanto menos estereodiferenciador, y en el que el resto norbornánico se sitúa más alejado del centro reactivo reduciéndose la transferencia de información quiral.

## III.6.4. Parte experimental

### III.6.4.1. Consideraciones generales

Las consideraciones generales están descritas en la parte experimental del apartado III.5.

### III.6.4.2. Síntesis de amidas

El procedimiento experimental para la síntesis de amidas está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

#### III.6.4.2.1. (1S)-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ona (**3a**)

Sobre la preparación y caracterización estructural de este compuesto ver el apartado III.2.

#### III.6.4.2.2. (1S)-1-{[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil}-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (**3b**)

Sobre la preparación de este compuesto ver el apartado III.2.  $[\alpha]_D^{20}$  -24.5 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 3.70-3.31 (m, 8H), 3.31 (s, 6H), 2.46 (ddd, *J* = 18.4, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.88 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 212.9 (C), 169.9 (C), 72.0 (CH<sub>2</sub>), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (C), 59.2 (CH<sub>3</sub>), 51.1 (C), 48.7 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 1741 (f), 1632 (f), 1119 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 320 (100), 298 (1). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 298.2026 (Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 298.2013).

#### III.6.4.2.3. (1S)-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]norbornan-2-ona (**3c**)

Sobre la preparación de este compuesto ver el apartado III.2. P.f.: 85-87°C.  $[\alpha]_D^{20}$  -19.3 (*c* 0.460, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 3.99-3.24 (m, 16H), 2.48 (ddd, *J* = 18.4, 4.4, 2.7 Hz, 1H), 2.35-1.93 (m, 4H), 1.89 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 213.1 (C), 170.2 (C), 71.7 (CH<sub>2</sub>), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 68.3 (C), 51.2 (C), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 1738 (mf), 1626 (mf), 1119 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 362 (100), 340 (1). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 340.2115 (Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>: 340.2118).

#### III.6.4.2.4. 1,4-Bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (**10**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 131 mg (0.7 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 152 mg (0.8 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 193 mg (1.6 mmol)<sup>8</sup> de DMAP y 100 mg (0.35 mmol) de hidrobromuro de 1,4-diazacicloheptan-6-ol. Tras la reacción<sup>9</sup> se aislaron 117 mg (73%) de **10** como sólido blanco. P.f.: 225-226 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  0 (*c* 0.75, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.75-3.17 (m, 9H), 2.98 (sa, 1H), 2.51 (d, *J*=18.4 Hz, 2H), 2.40-1.83 (m, 10H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 12H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 212.7 (C=O), 170.7 (N-C=O), 67.8 (CH-OH), 67.5 (C), 54.7 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (C), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 43.1 (CH), 43.0 (CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3404.3 (d), 1738.4 (f), 1621.8 (f) EM (ESI) *m/z* (%): 443 (64), 479 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 443.2609 (calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 443.2546).

#### III.6.4.2.5. 1,4-Bis{[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilnorborn-3-il]acetil}piperazina (**13**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.48 mmol) de ácido [(1*R*,2*R*,3*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilnorborn-3-il]acético con 108 mg (0.56 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 72 mg (0.56 mmol) de DMAP, y 20 mg (0.24 mmol) de piperazina. Tras la reacción se aislaron 92 mg (82%) de **13** como sólido blanco. P.f.: 220-221 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -14.1 (*c* 0.085, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 3.72-3.39 (m, 10H), 3.10 (d, *J*= 3.27, 2H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.90 (s, 6H), 0.85 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 172.8 (C=O), 85.6 (CH-OH), 49.4 (C), 49.1 (CH), 47.7 (C), 45.4 (CH), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3462.0 (d), 1626.5 (f), 1473.1 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 475 (2), 971 (100). HRMS

8 En este caso se emplea exceso de base al emplear el hidrobromuro de la amina.

9 En este caso el tiempo de reacción fue de 72 h en lugar de 24 h.

(FTMS-ESI)  $m/z$ : 497.3374 (calcd. para  $C_{28}H_{46}N_2NaO_4$ : 497.3350).

#### III.6.4.2.6. 1,4-Bis[(*R*)-2-hidroxiбутаноил]пиперазина (**14**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.96 mmol) de ácido (*R*)-2-hidroxiбутаноico con 200 mg (1.05 mmol) de hidrocлоруо de EDC, 130 mg (1.05 mmol) de DMAP, 10 mg (0.10 mmol) de 1-hidroxiбензотриазол (HOBt)<sup>7</sup> y 40 mg (0.5 mmol) de пиперазина. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna empleando dicлорометано/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se aislaron 27 mg (20%) de **14** como sólido blanco. P.f.: 71-72 °C.  $[\alpha]_D^{20} +6$  ( $c$  0.195,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 4.33 (sa, 2H), 4.01-2.90 (m, 10H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H), 0.99 (t, 6H) ppm.  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 173.2 (C=O), 68.9 (CH-OH), 44.6 ( $CH_2$ -N), 42.2 ( $CH_2$ -N), 28.0 ( $CH_2$ ), 9.1 ( $CH_3$ ) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3420.2 (d), 1636.1 (f). EM (ESI)  $m/z$  (%): 259 (1), 281 (100). HRMS (FTMS-ESI)  $m/z$ : 259.1645 (calcd. para  $C_{12}H_{23}N_2O_4$ : 259.1652).

#### III.6.4.2.7. 1,4-Bis[(*R*)-3-fenil-2-hidroxiпропаноил]пиперазина (**15**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.6 mmol) de ácido (*R*)-3-fenil-2-hidroxiпропиónico con 130 mg (0.7 mmol) de hidrocлоруо de EDC, 80 mg (0.7 mmol) de DMAP, 10 mg (0.1 mmol) de HOBt<sup>7</sup> y 26 mg (0.3 mmol) de пиперазина. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/2), se aislaron 58 mg (50%) de **15** como sólido blanco. P.f.: 157-158 °C.  $[\alpha]_D^{20} -23$  ( $c$  0.13,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.45-7.03 (m, 10H), 4.60 (dd,  $J$ = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J$ = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.84-2.49 (m, 14H) ppm.  $^{13}C$  RMN( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 172.5 (C=O), 136.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 68.7 (CH-OH), 44.4 ( $CH_2$ -N), 44.2 ( $CH_2$ -N), 42.62 ( $CH_2$ -N), 42.57 ( $CH_2$ -N), 41.7 ( $CH_2$ ) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3397.2 (d), 1635.7 (f). EM (ESI)  $m/z$  (%): 381 (89), 417 (100). HRMS (FTMS-ESI)  $m/z$ : 381.1819 (calcd para  $C_{22}H_{25}N_2O_4$ : 381.1820)

#### III.6.4.2.8. 1,4-Bis[(*S*)-3-fenil-3-hidroxiopropanoil]piperazina (**16**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.6 mmol) de ácido (*S*)-3-fenil-3-hidroxiopropiónico con 130 mg (0.7 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 80 mg (0.7 mmol) de DMAP, 10 mg (0.1 mmol) de HOBt<sup>7</sup> y 26 mg (0.3 mmol) de piperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en acetato de etilo, se aislaron 70 mg (60%) de **16** como sólido blanco. P.f.: 154-156 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -99 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 7.38-7.12 (m, 10H), 5.08 (dd, *J* = 7.2, 5.1, 2H), 3.93-3.0.6 (m, 10H), 2.71-2.48 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 170.7 (C=O), 142.7 (C) 128.5 (CH), 127.7 (CH), 125.6 (CH), 70.4 (CH-OH), 45.0 (CH<sub>2</sub>-N), 44.9 (CH<sub>2</sub>-N), 41.9 (CH<sub>2</sub>-N), 41.8 (CH<sub>2</sub>-N), 41.1 (CH<sub>2</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3404.4 (d), 1620.2 (f). EM (ESI) *m/z* (%): 405 (72), 787 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 405.1777 (calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 405.1785).

#### III.6.4.2.9. *N,N'*-Bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}diazepano (**18**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 151 mg (0.83 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 176 mg (0.91 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 111 mg (0.91 mmol) de DMAP y 41 mg (0.41 mmol) de homopiperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en acetato de etilo, se aislaron 131 mg (75%) de **20** como sólido blanco. P.f.: 136-138 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  +19 (0.155, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.27-3.20 (m, 7H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.36-1.56 (m, 12H), 1.45 (dd, *J* = 8.4, 16.9; 2H), 1.35.0.77 (m, 13H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 212.4, 212.0, 168.9, 168.3, 67.4, 50.7, 49.1, 48.5, 46.9, 44.0, 43.6, 43.0, 28.3, 28.0, 27.1, 21.3, 20.7 ppm. FTIR,  $\nu$ : 1783.4 (f), 1621.1 (f) EM (ESI) *m/z* (%): 429 (2), 879 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 429.2751 (calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 429.2748).

#### III.6.4.3. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (**11**)

En un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético y con septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelve **10** (100 mg, 0.225 mmol) en 5 mL de THF. Se añade NaH (10 mg, 0.248 mmol, 60% en aceite mineral) y se agita durante 15 minutos, se añade bromuro de bencilo (38 mg, 0.225 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente toda la noche. Finalizada la reacción, se hidroliza por adición gota a gota de H<sub>2</sub>O (5 mL), se diluye en acetato de etilo (10 mL) y se lava la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (10 mL) y con disolución saturada de NaCl (10 mL), se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y, tras eliminación del disolvente, se purifica el crudo de reacción por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo [(5/1) a (1/1)] para obtener 57 mg (48%) de **11** como aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{20}$  -219.2 (*c*, 0.75, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz),  $\delta$ : 7.42-7.22 (m, 5H), 4.76 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 4.67-4.42 (m, 2H), 4.33 (dd, *J*= 14.2, 6.3 Hz, 1H), 4.23-3.11 (m, 5H), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.60-1.71 (m, 11H), 1.67-1.36 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz),  $\delta$ : 212.1 (C=O), 211.4 (C=O), 169.4 (N-C=O), 168.0 (N-C=O), 138.0 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 72.1 (CH-O), 71.2 (CH<sub>2</sub>-O), 67.1 (C), 66.9 (C), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (C), 50.5 (C), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 43.34 (CH<sub>2</sub>), 43.30 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH), 28.1(CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 27.09 (CH<sub>2</sub>), 26.99 (CH<sub>2</sub>), 21.17 (CH<sub>3</sub>), 21.16 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 1738.9 (f), 1626.4 (f). EM (ESI) *m/z* (%): 533 (50), 569 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 533.2994 (calcd. para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 533.3021).

#### III.6.4.4. Reducción de cetoamidas con NaBH<sub>4</sub>

El procedimiento experimental para la reducción de hidroxiamidas con NaBH<sub>4</sub> está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

##### III.6.4.4.1. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ol (**1a**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.6 mmol) de **3a** con 91 mg (2.4 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 133 mg (88%) de **1a** como sólido blanco. P.f.: 163-165°C.  $[\alpha]_D^{20}$  -10.1 (*c* 0.975, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.16 (dd, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 8H), 2.06-1.75 (m, 5H), 1.65 (dd, *J* = 4.3, 4.3 Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 171.9 (C), 78.0 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (C), 50.6 (C), 44.81 (CH<sub>2</sub>), 44.76 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3508 (d), 3376 (ancha, d), 1738 (mf), 1117 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 252 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 252.1600 (calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 252.1605).

#### III.6.4.4.2. (1*S*,2*R*)-1-[[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (**1b**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.5 mmol) de **3b** con 76 mg (2.0 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 147 mg (97%) de **1b** como aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{20}$  +12.3 (*c* 0.81, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.40 (sa, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.67-3.28 (m, 8H), 3.32 (s, 6H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.54 (dd, *J* = 4.2, 4.2 Hz, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 1.11 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 173.1 (C), 76.9 (CH), 70.8 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (C), 58.8 (CH<sub>3</sub>), 50.4 (C), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3446 (ancha, d), 1628 (mf), 1115 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 621 (100), 322 (73). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 322.1979 (calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>4</sub>: 322.1989).

#### III.6.4.4.3. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]nor-



bornan-2-ol (**1c**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.4 mmol) de **3c** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 149 mg (99%) de **1c** como sólido blanco. P.f.: 115-116°C.  $[\alpha]_D^{20}$  -15.6 (*c* 0.390, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 4.3, 4.3 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.74-3.44 (m, 12H), 3.02-2.62 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 174.1 (C), 76.4 (CH), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (C), 50.6 (C), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3457 (ancha, d), 1627 (mf), 1128 (f) cm<sup>-1</sup>. EM (ESI) *m/z* (%): 364 (100), 342 (1). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 342.2268 (calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>: 342.2275).

III.6.4.4.4. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}diazepano (**7**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 75 mg (0.18 mmol) de **18** con 79 mg (2.1 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 78 mg (99%) de **7** como sólido blanco. P.f.: 217-219 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -105.0 (*c* 0.21, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz),  $\delta$ : 4.33-4.14 (m, 4H, CH-N y CH-OH), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-OH), 3.35-3.24 (m, 1H, CH-N), 3.17-3.08 (m, 2H, CH-N), 3.02 (dd, *J* = 12.97, 12.97 Hz, 1H, CH-N), 2.94-2.25 (br s, 2H, OH), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34-1.15 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09-1.00 (m, 1H), 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 175 MHz),  $\delta$ : 174.2 (N-C=O), 172.7 (N-C=O), 77.4 (CH-OH), 76.5 (CH-OH), 61.2 (C), 60.2 (C), 50.7 (C), 50.4 (C), 49.3 (CH<sub>2</sub>-N), 48.4 (CH<sub>2</sub>-N), 45.4 (CH<sub>2</sub>-N), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>-N), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2

(CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3420.6 (br, w), 1608.8 (s) cm<sup>-1</sup>. MS (ESI),  $m/z$  (%): 433 ([M+1]<sup>+</sup>, 8), 887 ([2M+23]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI),  $m/z$ : 433.3073 (calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 433.3061).

#### III.6.4.4.5. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*,4*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (**8**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 100 mg (0.2 mmol) de **10** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 90 mg (90%) de **8** como sólido blanco. P.f.: descompone a 220 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -219.2 (*c* 0.75, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 4.81-3.83 (m, 7H), 3.31-2.67 (m, 4H), 2.06-0.76 (m, 17H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 175.4 (C=O), 175.2 (C=O), 77.4 (CH-OH), 76.5 (CH-OH), 71.3 (CH-OH), 61.5 (C), 61.3 (C), 54.3 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (C), 50.2 (C), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3396.6 (d), 1606.9 (f) EM (ESI)  $m/z$  (%): 447 (61), 493 (100). HRMS (FTMS-ESI)  $m/z$ : 447.2869 (calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 447.2865).

#### III.6.4.4.6. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1*S*,2*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (**12**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 120 mg (0.2 mmol) de **11** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 103 mg (85%) de **12** como sólido blanco. P.f.: 98-99 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  -131.0 (*c*, 0.155, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 7.55-7.21 (m, 5H), 5.05-2.03 (v m, 13H), 2.02-1.17 (v m, 16H), 1.16-0.87 (m, 8H) ppm. <sup>13</sup>C

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 173.8 (N-C=O), 172.8 (N-C=O), 138.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 77.8 (CH-O), 76.3 (CH-O), 72.9 (CH-O), 71.3 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 61.2 (C), 59.9 (C), 54.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 (C), 50.4 (C), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. FTIR,  $\nu$ : 3454.2 (d), 1617.7 (f) EM (ESI)  $m/z$  (%): 561 (100), 1099 (34). HRMS (FTMS-ESI)  $m/z$ : 539.3477 (calcd. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5$ : 539.3479).

#### III.6.4.5. Reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído

El procedimiento general para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

La determinación cromatográfica del exceso enantiomérico en los casos de la etilación de hexanal y ciclohexanocarbaldehído requirió la previa transformación de los alcoholes obtenidos en los correspondientes benzoatos. Esta derivatización se realizó mediante acilación estandar con cloruro de benzoilo en piridina.

#### **IV. DISCUSIÓN GENERAL**

En este apartado se muestran de forma integrada los aspectos más relevantes del trabajo recogido en esta memoria, valorándose de forma crítica los resultados obtenidos y la consecución de los objetivos propuestos.

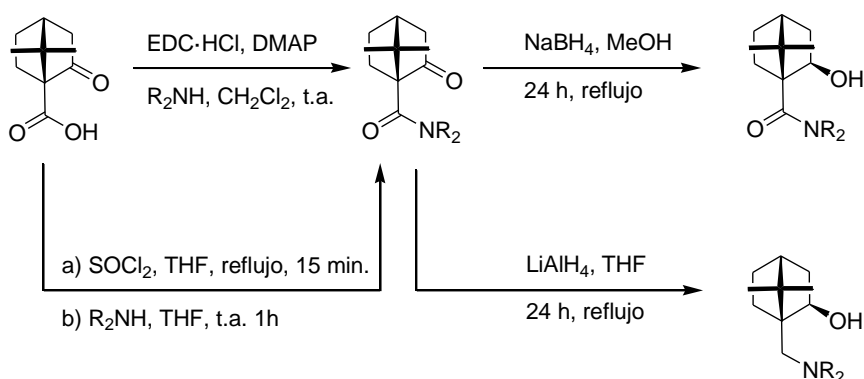
En base a los antecedentes descritos en el apartado I y a los objetivos planteados en el apartado II, nos propusimos desarrollar nuevos ligandos quirales para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos que fueran no solamente efectivos, sino también sostenibles económicamente. En relación a este interés se han obtenido y estudiado series de 10-aminoisoborneoles ( $\gamma$ -amino alcoholes) y 10-amino-10-oxoisoborneoles ( $\beta$ -hidroxiamidas) relacionados estructuralmente y que pueden ser obtenidos fácilmente a partir de ácido (1*S*)-cetopínico, un derivado de (1*R*)-alcanfor. Estas series han permitido estudiar la influencia de ciertos factores estructurales clave en la actividad catalítica, como son el grado de funcionalización del ligando, el tipo de grupo de simetría al que pertenece el ligando, el tipo de agrupación funcional implicada en la actividad catalítica, etc. Estos estudios han permitido el diseño racionalizado de un ligando de obtención económica y alta efectividad catalítica, basado en la agrupación funcional hidroxiamida (ligando O/O), así como la modificación estructural de este ligando con objeto de mejorar su actividad y permitir su reutilización.

#### **IV.1 Síntesis de series de ligandos relacionados estructuralmente**

Los isoborneoles estudiados han sido obtenidos según el procedimiento sintético descrito en el Esquema IV.1 para el caso de los ligandos de simetría  $C_1$ . La sustitución en dicho esquema de las monoaminas  $R_2NH$ , por di o triaminas conduce a los correspondientes ligandos polifuncionalizados de simetría  $C_2$ , pseudo- $C_2$  o  $C_3$  desarrollados.

Tras una primera etapa de amidación del ácido (1*S*)-cetopínico, generalmente empleando aminas comerciales, se generan las correspondientes cetoamidas intermedias con buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Esta amidación puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos: (1) en dos pasos, mediante formación previa de cloruro de ácido cetopínico, y posterior reacción con la amina (procedimiento estándar

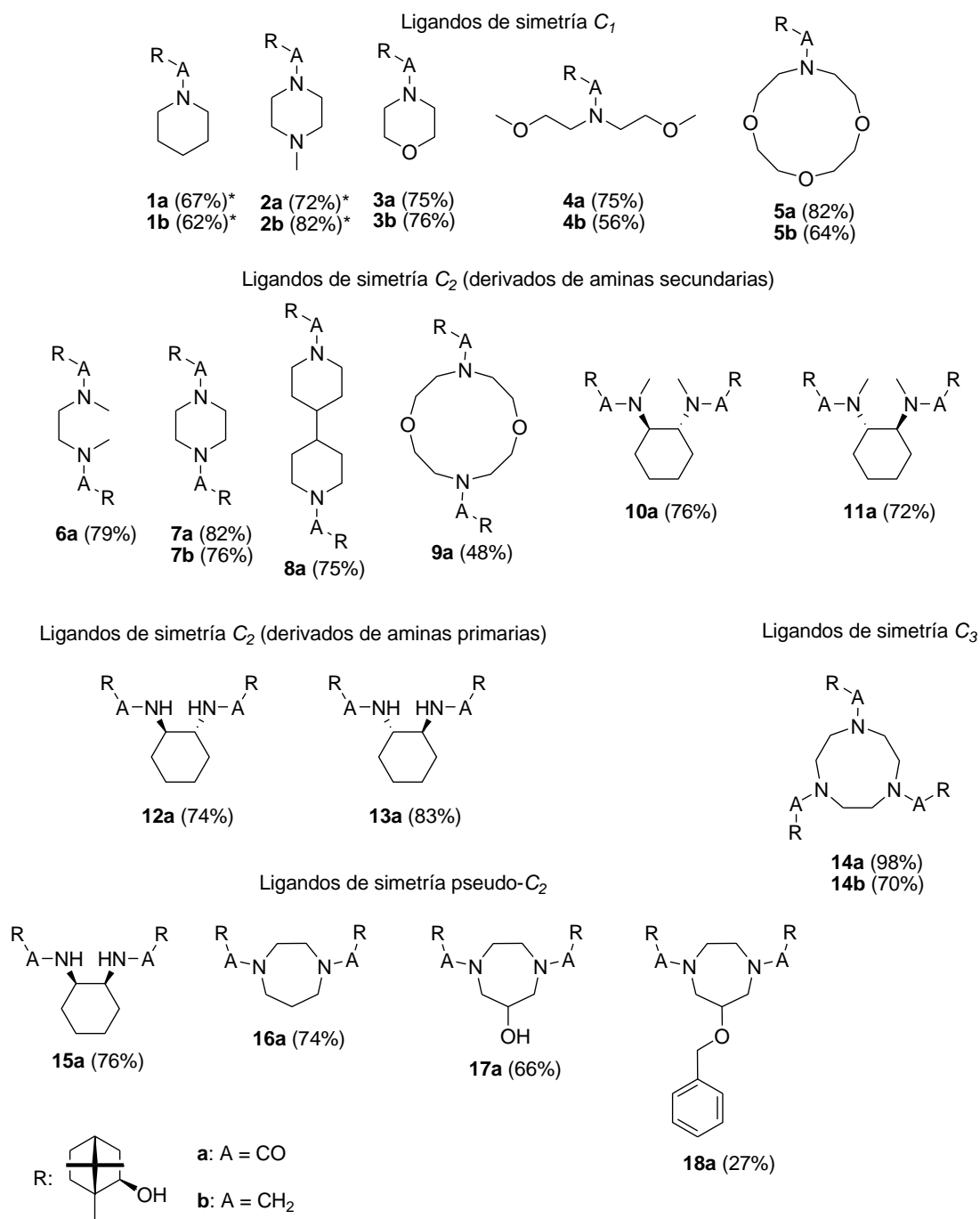
utilizado con anterioridad por otros autores para la preparación de cetopinamidas de simetría  $C_1$ <sup>1</sup> y, (2) en una única etapa, mediante activación del ácido por empleo conjunto de carbodiimida / DMPA. Este segundo procedimiento ha resultado especialmente ventajoso para la preparación de poli(hidroxiámidas), amidación con di y triaminas, por los mejores rendimientos a los que conduce y la mayor pureza de la amida obtenida que, en la mayoría de los casos, no suele requerir etapas adicionales de purificación.



**Esquema IV.1:** Síntesis de  $\beta$ -hidroxiámidas y  $\gamma$ -amino alcoholes.

La carbodiimida elegida ha sido EDC, por la ventaja que confiere su resto aminado en su eliminación, tras la reacción, mediante simple lavado ácido-base. En una segunda etapa la cetopinamida intermedia es sometida, bien a reducción de ambos grupos funcionales mediante tratamiento estándar con hidruro de litio y aluminio, para conducir a los correspondientes  $\gamma$ -amino alcoholes, bien a reducción quimioselectiva del grupo cetónico con borohidruro sódico, para conducir a las correspondientes  $\beta$ -hidroxiámidas. En ambos casos, la formación del correspondiente isoborneol resultó altamente diastereoselectiva, especialmente en el caso de los poli(isoborneoles); no obstante, en todos los casos es posible obtener el diastereómero mayoritario puro tras la correspondiente purificación.

1 (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645. (b) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, 4, 583.



**Figura IV.1:** Ligandos estudiados y rendimiento global alcanzado en su preparación. \* Empleo del cloruro de ácido en la amidación.

La Figura IV.1 muestra los isoborneoles obtenidos, así como los rendimientos globales alcanzados en sus respectivas síntesis. En todos los casos se emplearon aminas

comerciales, como producto de partida junto con el ácido (1*S*)-cetopínico, con la excepción de los ligandos **17a** y **18a** que requirieron la preparación previa de 1,4-diazepan-6-ol.<sup>2</sup>

Los rendimientos globales alcanzados para los ligandos basados en  $\beta$ -hidroxiamida se encuentran comprendidos entre el 66% de **17a** y el 83% de **13a**. Excepción a este comportamiento lo muestran los ligandos **14a**, **9a** y **18a** (98, 48 y 27% de rendimiento global respectivamente). El alto rendimiento obtenido para **14a** podría ser atribuido a la alta insolubilidad de esta poliamida, que evita pérdidas de masa por solubilidad en agua durante las operaciones de extracción líquido-líquido de las etapas de aislamiento. El rendimiento moderado para **9a** podría ser achacado al carácter altamente complejante del anillo de diazaéter corona que porta (por ejemplo, adsorción en los desecantes utilizados en las etapas de aislamiento). Por otro lado, el bajo rendimiento para **18a** se debe a la baja eficiencia de la reacción de *O*-bencilación (ver apartado III.6.2).

En cuanto a la preparación de ligandos basados en  $\gamma$ -amino alcohol, los rendimientos globales se encuentran comprendidos entre el 56% de **4b** y el 82% de **2b**, encontrándose en el límite inferior los ligandos polioxigenados **4b** y **5b**, probablemente debido a pérdidas de estos ligandos, por su mayor solubilidad en agua, en las operaciones de extracción líquido-líquido de las etapas de aislamiento.

Con los isoborneoles descritos en la Figura IV.1 han podido construirse series de ligandos relacionados estructuralmente, con las que poder estudiar distintos efectos estructurales en la actividad catalítica de los mismos. Así, la serie de isoborneoles de simetría  $C_1$  formada por los ligandos **1-5**, permite estudiar el efecto que produce la presencia de grupos coordinativos adicionales en el resto amínico del ligando en la actividad catalítica, así como la distinta influencia de este efecto dependiendo del tipo de ligando, amino alcohol vs. hidroxiamida. La serie formada por los ligandos **1**, **7** y **14** permite estudiar la influencia conjunta de la polifuncionalización y el tipo de grupo de simetría, al pasar de ligandos de simetría  $C_1$  a  $C_2$  y  $C_3$ , así como, una vez más, la distinta influencia de este efecto en función del tipo de ligando, amino alcohol vs.

---

2 Romba, J.; Kupfert, D.; Morgenstern, B.; Neis, C.; Steinhäuser, S.; Weyhermüller, T.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg.Chem.* **2006**, 314, y referencias allí citadas.



hidroxiamida. La serie formada por los ligandos **6a-11a** permite estudiar la influencia del espaciador diamínico (longitud, flexibilidad conformacional y presencia de centros estereogénicos adicionales) en la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas), mientras que la serie formada por los ligandos **10a-13a** permite comparar la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas) con grupo amido aprótico con las análogas con amido prótico. Finalmente, la serie formada por los ligandos **12a**, **13a** y **15a** permite estudiar la influencia de la configuración relativa de los elementos estereogénicos del espaciador diamínico en la actividad catalítica del ligando.

El estudio de todas estas series (mostrado a continuación en el apartado IV.2) ha permitido definir a la bis(hidroxiamida) derivada de piperazina **7a** como el mejor de los isoborneoles estudiados, en cuanto a su actividad catalítica y sostenibilidad económica de su preparación. La estructura de este ligando ha sido reoptimizada, en base a la información obtenida de las correlaciones estructura-actividad catalítica, hasta la del ligando **16a**, más efectivo, que, a su vez, y en base a la información obtenida sobre la influencia que la presencia de grupos adicionales coordinativos tiene en la actividad catalítica de estos ligandos, ha permitido la obtención del ligando **18a** como modelo para el desarrollo de ligandos reutilizables.

## **IV.2 Resultado de los estudios de correlación estructura-actividad catalítica. Diseño de ligandos**

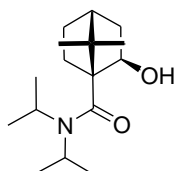
Las series de ligandos anteriormente comentadas se han evaluado utilizando el método comúnmente establecido de usar la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído como test de actividad catalítica.

### **IV.2.1. Hidroxiamidas como ligandos quirales efectivos**

Uno de los resultados más importantes a los que han conducido los estudios realizados ha sido el redescubrimiento de la agrupación funcional hidroxiamida en el desarrollo de ligandos quirales económicos para la adición enantioselectiva de reactivos

organozíncicos a aldehídos. Estos resultados se encuentran recogidos con detalle en el apartado III.3.

Como se ha descrito en los antecedentes (ver apartado I.4), la  $\beta$ -hidroxiamida **19** (Figura IV.2) desarrollada por Oppolzer en 1988,<sup>1a</sup> es capaz de promover la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído con buen *ee* (91%) pero con bajo rendimiento (68%).

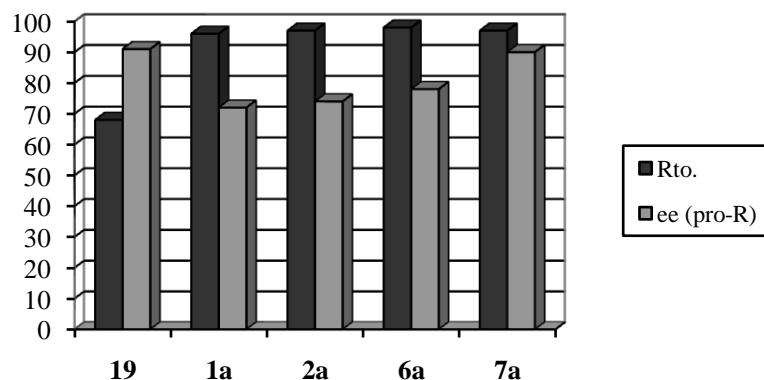


**19**

**Figura IV.2:** Hidroxiamida de Oppolzer.

Oppolzer explicaba la actividad catalítica de este ligando en base a la formación de un quelato catalítico de zinc, donde el alcóxido de zinc queda quelatado por el grupo carbonilo del resto amida. Adicionalmente, este autor proponía la formación de estados de transición diastereoméricos análogos a los propuestos por Noyori para el DAIB, explicando el sentido preferente de la estereodiferenciación (*R*) en base a la existencia de un estado de transición pro-*R* más favorecido energéticamente, por poseer menores condicionantes de tipo estérico. En base a este modelo mecanístico propuesto por Oppolzer, y a la experiencia del Grupo en estudios sobre la actividad catalítica de aminoisoborneoles (ver apartado I.4.1), pensamos que este bajo rendimiento podría deberse al alto impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno de **19**. Con objeto de comprobar esta hipótesis sintetizamos y evaluamos los ligandos **1a** y **2a** (ver Figura IV.1), en los que se reduce este impedimento, al sustituir el resto de diisopropilamina de **19** por piperidina en **1a**, o piperazina en **2a** (ver apartado III.3).

Tanto para **1a** como para **2a** (con un heteroátomo adicional en su estructura) se observó un gran aumento del rendimiento respecto a **19** (de 68 a 93-96%), aunque a costa de un descenso en el *ee* (de 91 a 72-74%, véase Figura IV.3).<sup>3</sup>



**Figura IV.3:** Actividad catalítica de los ligandos **19**, **1a**, **2a**, **6a** y **7a** en la etilación de benzaldehído.

Para mejorar el *ee*, manteniendo el rendimiento, nos planteamos la introducción de simetría  $C_2$  en estos ligandos (ver apartado III.3). Así, se sintetizaron y evaluaron los ligandos **6a** y **7a** (Figura IV.1). Aunque no se observó un incremento del *ee* para el ligando más flexible **6a** (78%), sí se observó un notable incremento en el *ee* para el ligando **7a** basado en piperazina (90%), que es ahora similar al obtenido para el ligando de Oppolzer **19** (91% de *ee*), pero con mejor rendimiento (97% frente al 68%, Figura IV.3).

Para explicar el mejor comportamiento catalítico de los ligandos basados en bis(hidroximida) **6a** y **7a**, así como la diferencia de actividad entre estos ligandos, hemos postulado la formación de catalizadores de simetría  $C_2$  basados en un dialcóxido de zinc, en lugar de en monoalcóxido de zinc, quelatado por los grupos carbonilo de ambas amidas (ver Figuras 6 y 8 del apartado III.3). Estos catalizadores, con un centro metálico centrado en su estructura, deben aumentar la diferencia de energía entre los dos

<sup>3</sup> Los excesos enantioméricos indicados en aquí para los ligandos **1a** y **2a** son valores corregidos respecto a los datos previamente publicados. No obstante, la variación detectada (incremento en ambos casos) no afecta a la racionalización y discusión de resultados.

posibles estados de transición de tipo *endo*, por efecto del impedimento estérico (ver Figura 7 en el apartado III.3). En el caso del ligando **6a**, para el que son posibles dos rotámeros debido a la naturaleza de su espaciador diamínico, junto con el catalizador dialcóxido de simetría  $C_2$  es posible la coexistencia de un catalizador competitivo de simetría pseudo- $C_2$ , menos selectivo, lo que podría justificar el descenso en el *ee* observado en **6a** respecto a **7a**.

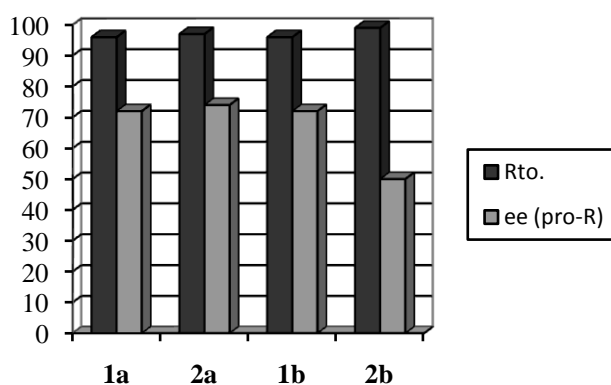
De este primer estudio recogido en el apartado III.3 podemos concluir que: (1) el impedimento estérico alrededor del nitrógeno no debe ser muy grande para obtener un buen rendimiento en hidroxiamidas basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, (2) la presencia de un heteroátomo adicional en el resto amínico no afecta a la actividad catalítica en este tipo de ligandos, al menos cuando dicho heteroátomo se encuentra localizado en posición  $\beta$  respecto al átomo de nitrógeno amídico (comparar **2a** vs. **1a**), (3) el uso de bis(hidroxiamidas) de simetría  $C_2$  mejora considerablemente el *ee* (comparar **7a** vs. **1a** y **2a**) y, (4) un aumento de la restricción conformacional en el espaciador diamínico de estas bis(hidroxiamidas) permite mejorar su actividad catalítica, al favorecer la formación de un único catalizador, de simetría  $C_2$  (comparar **7a** vs. **6a**).

#### IV.2.2. Hidroxiamidas vs. amino alcoholes

El segundo resultado de interés está relacionado con el descubrimiento del diferente comportamiento catalítico de los ligandos basados en 10-amino-10-oxoisoborneol ( $\beta$ -hidroxiamidas), respecto de los análogos basados en 10-aminoisoborneol ( $\gamma$ -amino alcoholes), al introducir grupos coordinativos adicionales en la estructura del ligando, y con el origen de esta diferencia.

De acuerdo con el objetivo de estudiar la influencia de la polifuncionalización en la actividad catalítica de  $\gamma$ -amino alcoholes (ver apartado II, subobjetivo 1), se desarrolló el trabajo que se encuentra detallado en los apartados III.1, III.2 y III.4. Así, en un primer momento se sintetizaron y evaluaron los  $\gamma$ -amino alcoholes **1b** y **2b**, de estructura análoga a las  $\beta$ -hidroxiamidas **1a** y **2a** (comparar en la Figura IV.1),

observándose un comportamiento diferente en ambos tipos de ligandos respecto a la introducción de un heteroátomo adicional, concretamente nitrógeno, en su estructura (**2**, basado en 4-metilpiperazina, vs. **1**, basado en piperidina, ver apartado III.1). De esta forma, descubrimos que en los ligandos de tipo hidroxiamida la introducción del nitrógeno adicional producía un pequeño aumento en el *ee* (de 72 a 74%, ver Figura IV.4), mientras que en los ligandos de tipo amino alcohol, la introducción de dicho heteroátomo producía un descenso acusado del *ee* (de 72% a 50%, ver Figura IV.4).

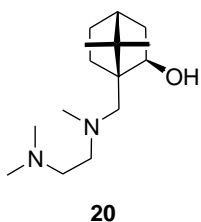


**Figura IV.4:** Distinto comportamiento de  $\beta$ -hidroxiamidas (**1a** y **2a**) y  $\gamma$ -amino alcoholes (**1b** y **2b**) al introducir heteroátomos adicionales en la estructura en la etilación de benzaldehído.

Esta diferencia de comportamiento pudo ser explicada en base a los distintos modelos de catalizador organometálico propuestos para ambos tipos de ligandos (ver Figura 4, apartado III.3). Así, para los ligandos basados en hidroxiamida, al proponerse como especie catalítica un alcóxido de zinc quelatado por el oxígeno carbonílico, el heteroátomo adicional aportado por el resto amínico, cuando dicho heteroátomo se encuentra localizado en posición  $\beta$  respecto al átomo de nitrógeno amídico, queda alejado de las posiciones reactivas del catalizador (enlace Zn-O), minimizándose su efecto en la actividad catalítica. Sin embargo, para los ligandos basados en amino alcohol, la quelatación del centro metálico por parte del nitrógeno amínico permite el acercamiento del heteroátomo adicional al centro reactivo del catalizador, permitiendo que se establezca una coordinación adicional entre éste y el centro metálico, lo que

modifica no solo la estructura del catalizador, sino también la de los estados de transición involucrados en el proceso catalítico y la diferencia de energía entre ellos. En definitiva, se modifica la actividad catalítica al modificarse la estructura del complejo catalítico.

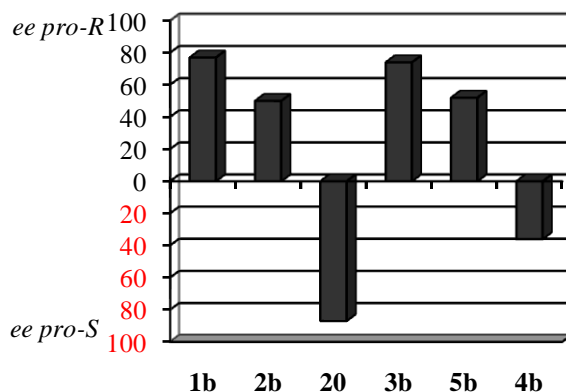
Esta coordinación extra ya fue propuesta por Oppolzer<sup>1a</sup> para el ligando **20** (Figura IV.5), con objeto de explicar la inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación conseguida con este ligando, con un grupo funcional adicional, respecto a la conseguida con ligandos análogos en los que no existía dicha funcionalización extra (ver apartado III.1, y comparar **1b** y **20** en la Figura IV.6). Así, para **20**, Oppolzer propone que la coordinación extra del centro metálico en el catalizador favorece la formación de un estado de transición controlante pro-*S* con zinc pentacoordinado, en vez de pro-*R*, con zinc tetracoordinado (ver Figura 4 del apartado III.1), lo que explica la inversión observada.



**Figura IV.5:** Ligando tipo amino alcohol tridentado descrito por Oppolzer.

Hemos comprobado que el ligando **2b**, basado en 4-metilpiperazina y análogo a **20**, no conduce a inversión del sentido preferente de la estereodiferenciación. No obstante, para **2b**, sí se observa una importante disminución del *ee* respecto al ligando sin heteroátomo adicional **1b** (ver Figura IV.6). Nosotros hemos explicado el comportamiento de **2b** en base a la mayor estabilidad del estado de transición epimérico con zinc pentacoordinado pro-*R* frente al pro-*S* (ver Figura 6 del apartado III.1), que ahora se encuentra desestabilizado, frente a aquel, por el impedimento estérico ejercido por el puente etileno adicional, que porta el ligando **2b** respecto a **20**, entre sus dos átomos de nitrógeno.

Curiosamente, para el amino alcohol análogo basado en morfolina **3b**, estudiado previamente por Aoyama, y sintetizado y evaluado de nuevo por nosotros (ver apartado III.1), no se observa influencia en la actividad catalítica debida a la funcionalización extra (comparar **2b** y **3b**, vs. **1b**, en la Figura IV.6), hecho que fue explicado en base al menor carácter coordinativo del átomo de oxígeno respecto al de nitrógeno (ver apartado III.1).



**Figura IV.6:** Distinta actividad catalítica de  $\gamma$ -amino alcoholes funcionalizados en la etilación de benzaldehído.

Por otro lado, Martens y Brunet observaron una curiosa inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación al variar el grado de oxigenación del resto amínico en una serie de  $\beta$ -amino alcoholes derivados de cisteína, metionina y leucina (de 92% de *ee* pro-*R* a 11% de *ee* pro-*S*),<sup>4</sup> concluyendo que debían existir otros factores, además de los estéricos, influyendo en la actividad catalítica de estos ligandos. Nos pareció interesante estudiar este efecto en nuestros  $\gamma$ -amino alcoholes basados en 10-aminoisoborneol, para lo que sintetizamos los ligandos **4b** y **5b**, con dos y tres oxígenos adicionales respectivamente (ver Figura IV.1), y evaluamos su actividad

4 (a) Kossemjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4123. (b) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossemjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323.

catalítica (ver Figura IV.6). Este trabajo se encuentra descrito con detalle en el apartado III.2.

Para los ligandos **4b** y **5b** se observa el mismo efecto descrito por Martens y Brunet, produciéndose un aumento en la proporción del enantiómero (*S*) (para el caso de **4b** llega a observarse una inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación), aunque este efecto no llega a ser tan acusado como en los casos estudiados por Martens y Brunet. Nosotros hemos explicado estos hechos en base a un mecanismo competitivo de activación por parte del quelato catalítico, consistente en la activación de la molécula de dietilzinc no por el oxígeno alcoxídico, sino por los dos oxígenos adicionales (efecto pinza), que porta ahora el resto amínico, localizados en posición  $\beta$  respecto al nitrógeno. Esta activación competitiva aproxima al dietilzinc al grupo carbonilo del aldehído justo por la cara contraria a cuando la activación se produce por efecto del oxígeno alcoxídico, a través del estado de transición pro-*S* mostrado en la Figura 4 del apartado III.2. El mayor efecto observado en el ligando dioxigenado **4b**, frente al trioxigenado **5b**, parece indicar que la activación es llevada a cabo por los oxígenos localizados en la posición  $\beta$ , oxígenos que en el caso del ligando **4b** pueden ejercer el “efecto pinza” con mayor facilidad, debido a la mayor flexibilidad conformacional del resto amínico oxigenado de **4b** frente al de **5b**. El mayor efecto observado por Martens y Brunet puede ser explicado por la naturaleza de los amino alcoholes ( $\beta$ -amino alcoholes en vez de  $\gamma$ -amino alcoholes), por tanto con quelatos catalíticos involucrados de menor flexibilidad conformacional (quelatos de cinco miembros en lugar de seis), donde se notan más los efectos debidos a cambios en la estructura del ligando (ver apartado III.2).<sup>5</sup>

Para comprobar si los efectos electrónicos debidos a la polioxigenación se producen también en hidroxiamidas, sintetizamos y evaluamos los ligandos **3a-5a**, como análogos

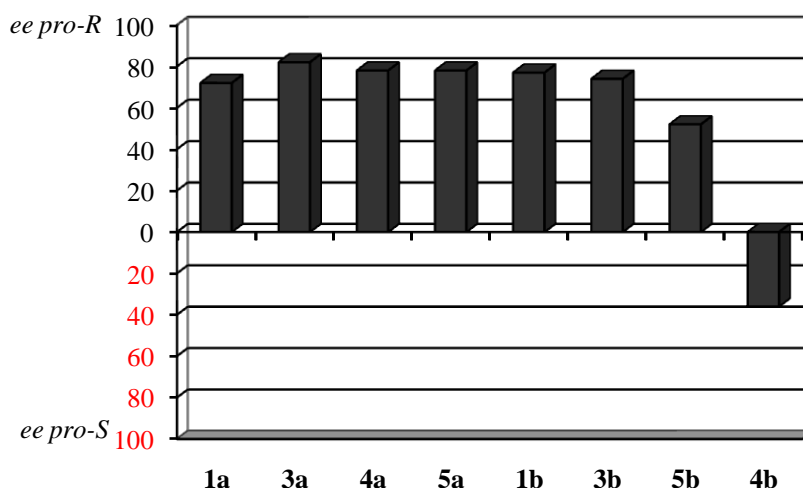
---

5 Llegados a este punto, podría proponerse este mismo efecto director ejercido por un heteroátomo adicional en el resto amínico, para el caso de los  $\gamma$ -amino alcoholes nitrogenados **20** y **2b**. El aumento de proporción del enantiómero (*S*) no sería ahora atribuido a la formación de un quelato catalítico con coordinación extra debido al heteroátomo adicional, quedando el zinc pentacoordinado, sino por el mencionado efecto activante y director del heteroátomo adicional, el cual ahora sólo requeriría de la participación de un sólo heteroátomo (nitrógeno), en vez de dos (oxígenos) debido a la mayor capacidad coordinativa de nitrógeno frente a oxígeno.



de los correspondientes amino alcoholes oxigenados (Figura IV.1). Este estudio se encuentra detallado en el apartado III.6.1.

Como puede observarse en la Figura IV.7, no se detectó el efecto buscado en las hidroxiamidas estudiadas (comparar la poca variación de actividad de **3a-5a** vs. **1a** en la Figura IV.7), al igual que tampoco se había observado ningún efecto al introducir un nitrógeno adicional en este tipo de ligandos (comparar **2a** vs. **1a** en la Figura IV.4). Esta diferencia de comportamiento entre ligandos tipo hidroxiamida y ligandos de tipo amino alcohol pudo explicarse una vez más en base a los modelos para los correspondientes catalizadores organometálicos propuestos para ambos tipos de ligandos, lo que viene a corroborar dichos modelos (ver Figura 4 del apartado III.3).



**Figura IV.7:** Distinto comportamiento catalítico en la etilación de benzaldehído de los ligandos de tipo hidroxiamida (**1a**, **3a-5a**) y amino alcohol (**1b**, **3b-4b**) respecto a la polioxigenación en el resto amínico.

#### IV.2.3. Modulación de la actividad catalítica en bis(hidroxiamidas)

El tercer resultado de interés está relacionado con la posible modulación de la actividad catalítica en bis(hidroxiamidas). Este estudio se encuentra recogido con detalle en los apartados III.5, III.6.2 y III.6.3.

En primer lugar se llevó a cabo una evaluación de la actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, con el objetivo de estudiar la influencia de la estructura del espaciador diamínico en la actividad catalítica de las mismas (ver apartados III.5 y III.6.2).

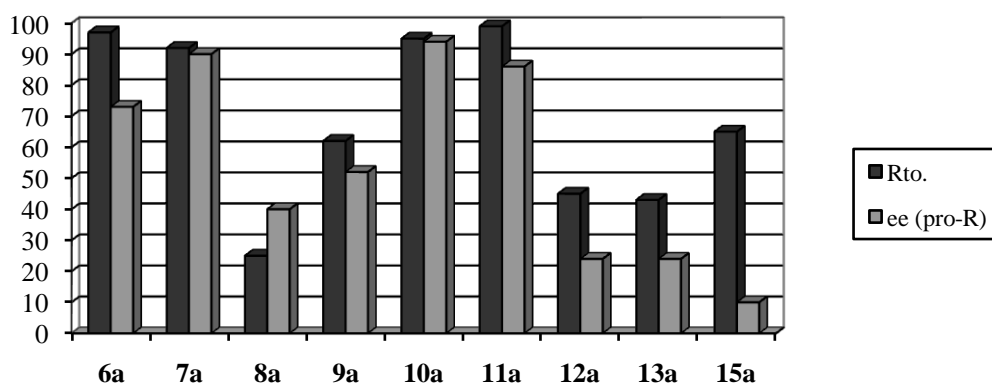
Los resultados anteriormente expuestos muestran que la bis(hidroxiamida) de simetría  $C_2$  y baja flexibilidad conformacional **7a** (Figura IV.1), presenta excelentes características, no sólo de actividad, sino también de accesibilidad sintética, para servir de base al desarrollo de nuevos ligandos quirales para la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos. Nuestro siguiente objetivo fue sintetizar una batería de este tipo de ligandos, concretamente la serie formada por los ligandos **8a-13a** y **15a**, con objeto de descubrir factores clave en la estructura del espaciador diamínico que pudieran servir para mejorar la actividad de **7a**. De esta forma, se estudió la influencia de la longitud del espaciador (comparar **7a** vs. **8a-9a** en la Figura IV.1), de su flexibilidad conformacional (comparar **7a** vs. **6a** y **8a-11a**), la introducción de centros estereogénicos adicionales (comparar **7a** vs. **10a** y **11a**), la presencia de grupos amido próticos (comparar **10a** y **11a** vs. **12a** y **13a**) y la pérdida de la simetría  $C_2$  (comparar **12a** y **13a** vs. **15a**).

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura IV.8. En primer lugar, es destacable la baja eficiencia de las amidas próticas **12a**, **13a** y **15a** (Figura IV.1), para las que se obtienen bajos *ee* (10-24%) y bajos rendimientos (43-65%), respecto a la alta eficiencia observada para las amidas apróticas que portan espaciadores diamínicos de dos átomos de carbono **6a**, **7a**, **10a** y **11a** (comparar en la Figura IV.8). Estas últimas bis(hidroxiamidas) promueven la etilación del benzaldehído con excesos enantioméricos de moderados a altos (73-94% de *ee*) y altos rendimientos (92-99%), observándose variaciones al modificar la flexibilidad conformacional del espaciador. Finalmente, al aumentar la distancia entre los dos grupos amido (ver actividad de los ligandos **8a** y **9a** en la Figura IV.8) se observa una notable pérdida en la eficiencia catalítica (25-42% de *ee* y 25-62% de rendimiento).

Todos estos resultados se encuentran racionalizados en el apartado III.5, en base a la propuesta de distintos modelos para los catalizadores y estados de transición

controlantes implicados en el proceso (ver modelos propuestos en las Figuras 5, 6 y 7 del apartado III.5).

El comportamiento catalítico de todas las bis(hidroxiamidas) con grupo amido aprótico estudiadas (**6a-11a**, Figura IV.1) sugiere que tanto la longitud como la flexibilidad del espaciador diamínico son factores estructurales clave para controlar la actividad catalítica en estos ligandos, mientras que la presencia de centros estereogénicos adicionales en el espaciador no parece ser un factor importante, al menos en las condiciones de carga catalítica empleada para el estudio (obsérvese la actividad catalítica similar de los ligandos **10a** y **11a** en la Figura IV.8).



**Figura IV.8:** Actividad catalítica de las  $\beta$ -hidroxiamidas **6a-13a** y **15a** en la etilación de benzaldehído.

De este estudio, recogido en el apartado III.5, podemos concluir que: (1) las bis(hidroxiamidas) apróticas (**6a-11a**) son mucho más eficaces que las próticas (**12a**, **13a** y **15a**) para promover la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, (2) la distancia óptima entre los grupos amido es de dos átomos de carbono (comparar la actividad de **6a**, **7a**, **10a** y **11a** vs. **8a** y **9a** en la Figura IV.8) y, (3) la flexibilidad del espaciador diamínico es un factor importante que afecta a la eficacia de las bis(hidroxiamidas) (comparar la actividad de **7a**, **10a** y **11a** vs. **6a**).

A continuación, y antes de evaluar la versatilidad de los mejores ligandos encontrados (**7a**, **10a** y **11a**, Figura IV.1) en la etilación de otros aldehídos, se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura, carga

catalítica y cantidad de dietilzinc), para la adición de dietilzinc a benzaldehído, con el ligando más barato (**7a**). En la Tabla 3 del apartado III.5 se muestran los resultados de este estudio.

En contraste con la bis(hidroxiámida), basada en BINOL, de Katsuki y col. (ver apartado I.3.1), la eficiencia del ligando **7a**, basado también en bis(hidroxiámida) con grupos amido apróticos, disminuye mucho cuando se emplea un codisolvente coordinativo como el THF. Esto apoya la formación del catalizador propuesto de simetría  $C_2$  para el caso de **7a** (ver la Figura 8 del apartado III.3). Como modelo de catalizador para su ligando, Katsuki y col. proponen un dialcóxido de zinc que se coordina con el disolvente y no con los grupos carbonilo, como ocurre en nuestro modelo (aunque dichos autores sí proponen una actuación de los mencionados grupos carbonilo en el estado de transición controlante del proceso, ver apartado I.3.1 y Figura I.11). En el caso de **7a**, sin embargo, el mencionado quelato diamídico sí parece crucial en la actividad catalítica, ya que la interrupción de dicha quelatación por coordinación competitiva del disolvente (THF) al centro metálico, disminuye drásticamente, tanto el *ee* como el rendimiento (los resultados se muestran en la Tabla 3 del apartado III.5).

En la mencionada Tabla 3 del apartado III.5, también puede observarse que variaciones en la temperatura de la reacción, de 0 a 40 °C, afectan al rendimiento pero no al *ee* conseguido. Además, se puede eliminar el disolvente adicional sin una pérdida significativa en la eficacia de los ligandos (sólo se observa un ligero descenso en la enantioselectividad),<sup>6</sup> la carga catalítica se puede reducir de 5 a 2% equivalentes de ligando respecto al aldehído, sin afectar a los resultados y, el tiempo de reacción se puede reducir hasta 4 h. Desafortunadamente, la cantidad de dietilzinc no se pudo disminuir sin una pérdida significativa en el rendimiento (ver Tabla 3 del apartado III.5). Por tanto, los mejores resultados para la reacción enantioselectiva se alcanzan cuando se emplean 2% equivalentes de ligando respecto al aldehído, 2.0 equivalentes de dietilzinc respecto al aldehído, sin disolvente adicional y a temperatura ambiente.

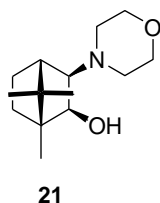
Una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción, evaluamos los mejores

---

6 Walsh ha demostrado la utilidad de condiciones de alta concentración para la alquilación enantioselectiva de cetonas: Jeon, S.-J.; Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416.

ligandos de tipo bis(hidroxiámida), **7a**, **10a** y **11a** (Figura IV.1), en la etilación de una serie de benzaldehídos y cinnamaldehído (ver Tabla 4 en el apartado III.5). Los resultados obtenidos muestran que las hidroxiámidas seleccionadas son capaces de promover eficientemente (71-92% de *ee* y 77-97% de rendimiento) la etilación de diferentes aldehídos a temperatura ambiente usando cargas catalíticas bajas y tiempos de reacción cortos. Además pudo observarse un comportamiento catalítico diferente de los ligandos diastereoméricos **10a** y **11a** en el caso de las etilaciones menos eficientes (observar estos resultados en la Tabla 4 del apartado III.5).

Finalmente, las actividades catalíticas de las bis(hidroxiámidas) más eficientes en etilación de benzaldehído (**7a**, **10a** y **11a**), se compararon con la actividad catalítica del MIB (**21**, Figura IV.9), empleando cargas catalíticas bajas (0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído). Para esta comparación se ha calculado el TON, el TOF y el TOF<sub>ee</sub>. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5 del apartado III.5. Aunque la Tabla 5 muestra que las bis(hidroxiámidas) derivadas de ácido cetopínico no son tan eficientes como el amino alcohol **21** (ligando N/O), sí se puede observar una interesante actividad catalítica para el ligando de tipo hidroxiámida **7a** (ligando O/O).



**Figura IV.9:** MIB desarrollado por Nuggent y col.

Por tanto podemos concluir que: (1) los mejores ligandos de tipo bis(hidroxiámida) **7a**, **10a** y **11a** son efectivos en la etilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos y, (2) la eficacia del mejor ligando **7a**, en términos de TOF<sub>ee</sub>, es 0.5 veces la del MIB (**21**), lo que constituye un buen dato de actividad catalítica para un ligando O/O en ausencia de titanio.

Teniendo en cuenta los factores estructurales necesarios para conseguir bis(hidroxiámidas) eficientes en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos (espaciador diamínico de baja flexibilidad conformacional y bajo espaciado,

basado en 1,2-etanodiamina), diseñamos el ligando **16a**, basado en homopiperazina (Figura IV.1), como estructura optimizada de **7a**. Este trabajo se encuentra descrito con detalle en el apartado III.6.2. Con el empleo de **16a** se pudo reducir la tensión que el anillo piperazínico de **7a** confería a su quelato catalítico, y a los correspondientes estados de transición controladores del proceso (el anillo debe adoptar una conformación de tipo pseudo-bote, de alta energía, en el catalizador), lo que se tradujo en una mejora de la actividad catalítica de **16a** respecto a **7a**. Los resultados de actividad obtenidos se muestran en la Tabla III.2. del apartado III.6.2.

Aunque el ligando optimizado **16a** pierde la simetría  $C_2$  del ligando seminal **7a**, resulta mucho más eficiente que este último (comparar los resultados obtenidos en las Tablas 3 y 4 del apartado III.5 con los de la Tabla III.2 del apartado III.6.2). También es muy interesante el hecho de poder reducir, con el ligando **16a**, la cantidad de dietilzinc empleado (de 2.0 a 1.1 equivalentes respecto al aldehído), así como la eliminación de uso de disolvente adicional. Además la reacción catalítica es mucho más rápida, transcurriendo, adicionalmente, con mayor enantioselectividad (ver datos en la Tabla III.2 del apartado III.6.2).

Para poder comparar la eficiencia de los ligandos **7a**, **16a** y **21** calculamos de nuevo el TOF<sub>ee</sub> en las nuevas condiciones de reacción (ver Tabla III.3 del apartado III.6.2), es decir, utilización de 1.1 equivalentes de dietilzinc y 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído, evaluándose la actividad catalítica a la media hora de reacción. Los resultados obtenidos muestran que, aunque el ligando **21**, basado en amino alcohol, continúa siendo el más eficiente, la eficiencia de **16a**, en términos de TOF<sub>ee</sub>, es ya 0.7 veces la de **21**, lo que supone un aumento sustancial respecto a la actividad de **7a**.

El último conjunto de resultados relacionados con la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas) de simetría pseudo- $C_2$ , están dirigidos al aprovechamiento de la buena actividad catalítica conseguida para **16a**, y de la poca influencia que la presencia de heteroátomos coordinativos adicionales en el resto amínico de hidroxiamidas tiene en su actividad catalítica, para diseñar bis(hidroxiamidas) funcionalizadas de simetría pseudo- $C_2$  basadas en **16a**, con objeto de permitir, a través de dicha funcionalización, su anclaje a matrices sólidas y, con ello, el desarrollo de catalizadores reutilizables basados

en bis(hidroxiamida). El trabajo desarrollado en esta línea se recoge con detalle en el apartado III.6.2.

De esta forma se diseñó el ligando trihidroxilado **17a**, que mostró una actividad catalítica muy parecida a la del ligando **16a** (ver datos en la Tabla III.4 del apartado III.6.2), con la ventaja de poseer un hidroxilo central muy útil para el anclaje covalente del resto quiral de bis(hidroxiamida) a restos carbonados. Pudo obtenerse, de esta manera, el ligando *O*-bencilado **18a**, cuya actividad catalítica también resultó análoga a la del ligando **16a** (ver Tabla III.4 del apartado III.6.2), siendo este resto similar al posible punto de anclaje de algunas resinas, por lo que, en principio, se podrían obtener ligandos heterogéneos (anclados a resinas) efectivos para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

Finalmente, se realizó un estudio sobre la influencia del uso de otros hidroxiácidos quirales en el diseño de bis(hidroxiamidas) e, incluso, sobre la posibilidad de emplear bis(hidroxiácidos) como espaciadores. Este estudio se recoge con detalle en el apartado III.6.3, mostrando que el empleo de  $\alpha$ -hidroxiácidos conduce a mejores resultados que el empleo de  $\beta$ -hidroxiácidos, y que la restricción conformacional y los factores estéricos impuestos por el hidroxiácido son un factor clave a la hora de conseguir buenas actividades catalíticas.





## **V. CONCLUSIONES**



A continuación se detallan las conclusiones más importantes que se derivan del trabajo descrito en esta memoria:

- Se ha realizado un estudio sobre la influencia de los efectos electrónicos en ligandos de tipo  $\gamma$ -amino alcohol funcionalizado basados en 10-aminoisoborneol. De este estudio se ha concluido que la presencia de un átomo de nitrógeno coordinativo adicional localizado en una posición adecuada del resto amínico puede afectar al mecanismo de la reacción catalítica, variando, por tanto, la efectividad del ligando. Este mismo efecto puede conseguirse por la presencia de varios átomos de oxígeno convenientemente localizados en el resto amínico. La propuesta mecanística para explicar el origen del efecto en ambos casos es distinta (coordinación extra del zinc catalítico por parte del ligando frente a una posición distinta para la activación del reactivo organozíncico por parte del catalizador), aunque no se descarta la posible competencia de mecanismos en los dos casos.

- Se ha realizado un estudio sobre actividad catalítica de ligandos de tipo  $\beta$ -hidroxiamida basados en 10-amino-10-oxoisoborneol, encontrándose que estos ligandos son más activos en adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos que los correspondientes  $\gamma$ -amino alcoholes estructuralmente relacionados (10-aminoisoborneoles).

- Se ha estudiado la influencia de los efectos electrónicos en la actividad catalítica de las hidroxiamidas basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, no observándose efecto alguno por la presencia de heteroátomos coordinativos adicionales en el resto amínico de estos ligandos, como sí ocurría en el caso de los amino alcoholes estructuralmente relacionados. Esta diferencia de comportamiento entre hidroxiamidas y amino alcoholes se ha explicado en base a modelos para el catalizador quiral y estados de transición controlantes implicados en el proceso catalítico.

- Se ha estudiado la influencia de distintos condicionantes estructurales aportados por el espaciador diamínico y por el resto hidroxilácido quiral en la actividad catalítica de los ligandos de tipo hidroxiamida, determinándose que los factores estructurales necesarios para conseguir una buena actividad catalítica son: (1) el resto hidroxilácido quiral debe estar conformacionalmente restringido y localizar a ambos grupos

funcionales en una disposición relativa próxima, (2) el impedimento estérico alrededor del nitrógeno no debe ser muy grande para conseguir buenos rendimientos, (3) la introducción de simetría  $C_2$ , al pasar de hidroxiamidas a bis(hidroxiamidas), mejora el *ee*, (4) la restricción conformacional en el espaciador diamínico de las bis(hidroxiamidas) mejora su actividad, (5) el empleo de grupos amido próticos disminuye la actividad catalítica y, (6) la distancia óptima para el espaciador diamínico en bis(hidroxiamidas) es de dos átomos de carbono. Estos estudios han permitido descubrir la tipología estructural de bis(hidroxiamida) para el diseño de ligandos efectivos de fácil acceso sintético, y por tanto alta sostenibilidad económica, para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos

- Los estudios anteriores también han permitido establecer un modelo mecanístico coherente para explicar la mejor actividad de las bis(hidroxiamidas), en base a la formación de un quelato catalítico simétrico, formado por un dialcóxido de zinc coordinado intramolecularmente por los dos grupos carbonilo aportados por los grupos funcionales amido.

- Se han diseñado ligandos de tipo bis(hidroxiamida) basados en 10-amino-10-oxoisoborneol más flexibles y de simetría pseudo- $C_2$ , basados en homopiperazina, mejorándose la eficiencia de éstos respecto a los ligandos precursores, menos flexibles y de simetría  $C_2$ , basados en piperazina. Los nuevos ligandos han mostrado una eficacia en etilación de benzaldehído de hasta 0.7 veces la mostrada por el MIB de Nugent, en términos de TOF<sub>*ee*</sub>, lo que constituye un muy buen resultado en esta reacción para un ligando de tipo O/O en ausencia de titanio, poniendo de manifiesto el interés del desarrollo de este tipo de ligandos, de fácil acceso, para la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos.

- Por último, se ha desarrollado una bis(hidroxiamida) hidroxilada de simetría pseudo- $C_2$ , basada en 1,4-diazepan-6-ol y se ha demostrado su utilidad para el anclaje de bis(hidroxiamidas) quirales a restos carbonados (*O*-bencilación) sin merma de la actividad catalítica, lo que tiene un potencial interés en el futuro desarrollo de catalizadores reutilizables basados en la agrupación bis(hidroxiamida).

**Material suplementario:** Copias de los espectros de RMN correspondientes a estructuras representativas, así como los cromatogramas de HPLC quiral de las mezclas de enantiómeros analizados, se muestran en la versión CD-ROM de esta memoria.